

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ





РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

RATIONALE FOR DRUG THERAPY

SERIES OF GUIDEBOOKS FOR MEDICAL PRACTITIONERS

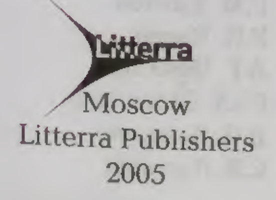
Vol. IX



RATIONALE FOR DRUG THERAPY FOR OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

A GUIDEBOOK FOR MEDICAL PRACTITIONERS

Editors: V.I. Kulakov, V.N. Serov



Moscow
Litterra Publishers
2005

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

СЕРИЯ РУКОВОДСТВ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Том IX



РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Под общей редакцией
В.И. Кулакова, В.Н. Серова



Москва
Издательство «Литтерра»
2005

УДК 618-085.2/.3
ББК 57.16
Р27

Серия основана в 2002 году

Авторы
В.И. Кулаков, В.Н. Серов, П.Р. Абакарова, А.Г. Антонов, И.Л. Асецкая, Н.А. Астахова, О.Р. Асцатурова, Е.Н. Байбарина, Г.Р. Байрамова, В.Е. Балан, И.И. Баранов, Т.Н. Бебнева, А.С. Буркова, Л.Б. Бутарева, О.В. Быковская, Т.М. Варламова, Н.М. Веселова, Н.И. Волков, И.Г. Гайнова, Р.Г. Гатаулина, К.М. Глухова, Б.Л. Гуртовой, Е.А. Демина, И.С. Долженко, Л.В. Дубницкая, Э.Р. Дуринян, Т.Б. Елохина, А.И. Емельянова, Я.З. Зайдиева, Г.Я. Каменецкая, И.А. Киселева, Н.И. Клименченко, А.В. Козаченко, В.П. Козаченко, Д.Е. Колода, Ю.А. Колода, С.В. Куземина, Н.Х. Латыпова, А.Ю. Линевич, Л.А. Марченко, Е.А. Межевитинова, И.П. Мешкова, Л.Е. Мурашко, Т.А. Назаренко, Н.М. Назарова, О.И. Немченко, А.П. Никонов, Н.В. Орджоникидзе, С.Б. Петрова, В.Н. Прилепская, Ф.С. Ревазова, С.И. Роговская, Е.Р. Рубцова, А.Ю. Рындин, В.М. Сидельникова, В.П. Сметник, М.Ю. Соколова, Т.Н. Сокур, М.А. Стрижакова, А.В. Тагиева, Т.Т. Тагиева, Е.В. Уварова, И.Ю. Фофанова, Е.В. Цаллагова, Е.А. Чернуха, Г.Е. Чернуха, И.Г. Шестакова, Р.Г. Шмаков, С.В. Юренева, В.В. Яглов

Рецензенты
Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ММА им. И.М. Сеченова профессор, д.м.н. **Н.М. Побединский**
Директор Московского областного НИИ акушерства и гинекологии чл.-корр. РАМН, профессор, д.м.н. **В.И. Краснопольский**

Рекомендуется Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для системы послевузовского профессионального образования врачей.

Р27 **Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии** : Рук. для практикующих врачей / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, П.Р. Абакарова, А.Г. Антонов и др. ; Под общ. ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова. М. : Литтерра, 2005; 1152 с. — (Рациональная фармакотерапия : сер. рук. для практикующих врачей : Т. 9).

ISBN 5-98216-025-3
ISBN 5-98216-009-1
ISSN 1729-4320

В руководстве приведена классификация и клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых в акушерстве и гинекологии. Описаны типичные клинические проявления, критерии диагностики, основные принципы и схемы лечения с уровнями доказательности. Освещены особенности ведения разных групп пациентов, даны алгоритмы лечения отдельных нозологических форм. Широко представлена справочная информация, облегчающая рациональный индивидуализированный выбор лекарственного средства и схемы лечения.

Для практикующих врачей, студентов высших медицинских учебных заведений и слушателей курсов повышения квалификации.

ISBN 5-98216-025-3
ISBN 5-98216-009-1
ISSN 1729-4320

УДК 618-085.2/.3
ББК 57.16

Оглавление

Уважаемые читатели!

При подготовке к печати томов серии «Рациональная фармакотерапия» авторы и редакторы тщательно проверяют рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, международные и торговые наименования, а также дозировки лекарственных средств для обеспечения полного соответствия информации о них стандартам, действующим на момент публикации каждого тома.

Однако, для того чтобы учесть возможные изменения в рекомендуемых дозировках или противопоказаниях, методах диагностики или схемах лечения, которые могли произойти после публикации тома, Издательство призывает читателей тщательно изучать информацию, предоставляемую органами управления здравоохранением и другими уполномоченными организациями.

Издательство не сертифицирует методики диагностики и лечения, а также лекарственные средства, не проводит независимого анализа публикуемой информации, не рекомендует и не отстаивает ни одно из лекарственных средств, упоминаемых в изданиях серии «Рациональная фармакотерапия», и не может взять на себя ответственность за их неправильное применение и связанные с этим негативные последствия.

Издание серии «Рациональная фармакотерапия» осуществляется при поддержке ведущих фармацевтических компаний, являющейся абсолютно открытой и подразумевающей публикацию в томах серии практических, научных или рекламных материалов компаний-спонсоров. Материалы, предоставленные компаниями-спонсорами или подготовленные на основе их информации, публикуются в виде примеров и дополнений к авторскому тексту.

Содержание информационных материалов, представленных фармацевтическими компаниями-спонсорами, не относится к авторскому тексту. В связи с этим редакторы данного тома за содержание таких материалов ответственности не несут, и высказываемые в них мнения могут не совпадать с точкой зрения редакторов.

Издательство будет благодарно читателям за любые отзывы и комментарии, а также сообщения о замеченных ошибках и опечатках. Все выявленные неточности будут опубликованы на сайте Издательства www.litterra.ru в разделе «Опечатки» и исправлены в следующем издании серии «Рациональная фармакотерапия».

Издательство «Литтерра»

Авторский коллектив

Кулаков Владимир Иванович
д.м.н., профессор, академик РАМН

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, директор

Серов Владимир Николаевич
д.м.н., профессор, академик РАМН

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, заместитель директора по научной работе

Абакарова Патимат Рапиевна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, научный сотрудник
- *Современные методы контрацепции* — с **Т.Н. Бебневой, Е.А. Межевитиновой, Н.М. Назаровой, В.Н. Прилепской, Т.Т. Тагиевой, Е.В. Уваровой, Е.В. Цаллаговой, В.В. Ягловым**

Антонов Альберт Григорьевич
д.м.н., профессор

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, руководитель отделения
- *Врожденная пневмония*

Асецкая Ирина Львовна
к.м.н.

РГМУ, кафедра клинической фармакологии, доцент
- *Гестагены*

Астахова Наталья Александровна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологии детского и юношеского возраста, аспирантка
- *Задержка полового развития* — с **К.М. Глуховой, И.А. Киселевой, И.П. Мешковой, Е.В. Уваровой**

Асцатурова Ольга Роальдовна
к.м.н.

Клиника акушерства и гинекологии ММА им. И.М. Сеченова, 2-е акушерское отделение, врач
- *Воспалительные заболевания органов малого таза* — с **А.П. Никоновым**

Байбарина Елена Николаевна
д.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, ведущий научный сотрудник
- *Сердечно-сосудистые нарушения у новорожденных*
- *Желудочно-кишечные расстройства у новорожденных*
- *Ишемическая нефропатия у новорожденных*

Байрамова Гюльдана Рауфовна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, научный сотрудник
- *Бактериальный вагиноз* — с **В.Н. Прилепской**
- *Урогенитальный кандидоз* — с **В.Н. Прилепской**

Балан
Вера Ефимовна
д.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологической эндокринологии, ведущий научный сотрудник

- *Синдром предменструального напряжения* — с **В.П. Сметник**
- *Урогенитальные расстройства в климактерическом периоде*

Баранов
Игорь Иванович
д.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение ведения беременных с высоким инфекционным риском, ведущий научный сотрудник

- *ВИЧ-инфекция: профилактика передачи от матери ребенку*

Бебнева
Тамара Николаевна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, научный сотрудник

- *Папилломавирусная инфекция половых органов* — с **В.Н. Прилепской, С.И. Роговской**
- *Современные методы контрацепции* — с **П.Р. Абакаровой, Е.А. Межевитиновой, Н.М. Назаровой, В.Н. Прилепской, Т.Т. Тагиевой, Е.В. Уваровой, Е.В. Цаллаговой, В.В. Ягловым**

Буркова
Анна Сергеевна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, старший научный сотрудник

- *Геморрагическая болезнь новорожденных*
- *Внутричерепные кровоизлияния*
- *Гипоксически-ишимические поражения головного мозга у новорожденных*
- *Наследственные нарушения обмена веществ*

Бутарева
Лариса Борисовна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологической эндокринологии, врач

- *Полип эндометрия*

Быковская
Оксана Валерьевна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, научный сотрудник

- *Урогенитальный хламидиоз* — с **В.Н. Прилепской**

Варламова
Татьяна Михайловна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, лаборатория по изучению экстрагенитальной патологии в акушерстве и гинекологии, старший научный сотрудник

- *Заболевания щитовидной железы и беременность* — с **Н.И. Клименченко, Л.Е. Мурашко, М.Ю. Соколовой, Т.Н. Сокур**
- *Сахарный диабет и беременность* — с **Л.Е. Мурашко, М.Ю. Соколовой, Т.Н. Сокур**

Веселова
Наталия Михайловна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологии детского и юношеского возраста, врач высшей категории
- *Маточные кровотечения в пубертатном периоде* — с **Е.В. Уваровой**

Волков
Николай Иванович
д.м.н., профессор

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение сохранения и восстановления репродуктивной функции, ведущий научный сотрудник
- *Трубно-перитонеальное бесплодие* — с **Л.В. Дубницкой, С.В. Куземиной**

Гайнова
Ирина Геннадьевна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологии детского и юношеского возраста, научный сотрудник
- *Дисменорея у подростков* — с **Е.В. Уваровой**

Гатаулина
Рушания Газизовна
д.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение сохранения и восстановления репродуктивной функции, врач
- *Нарушение репродуктивной функции при доброкачественных опухолях и опухолевидных образованиях яичников*

Глухова
Клавдия Михайловна

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологии детского и юношеского возраста, врач высшей категории
- *Задержка полового развития* — с **Н.А. Астаховой, И.А. Киселевой, И.П. Мешковой, Е.В. Уваровой**

Гуртовой
Борис Львович
д.м.н., профессор

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение ведения беременных с высоким инфекционным риском, главный научный сотрудник
- *Послеродовые инфекционные заболевания* — с **А.И. Емельяновой**
- *Бактериальный вагиноз и беременность* — с **А.И. Емельяновой**
- *Гонорея у беременных* — с **А.И. Емельяновой**
- *Урогенитальный кандидоз и беременность* — с **А.И. Емельяновой**
- *Урогенитальный микоплазмоз и беременность* — с **А.И. Емельяновой**
- *Сифилис и беременность* — с **А.И. Емельяновой**
- *Урогенитальный трихомониаз и беременность* — с **А.И. Емельяновой**
- *Урогенитальный хламидиоз и беременность* — с **А.И. Емельяновой**
- *Инфекции мочевыводящих путей у беременных и родильниц* — с **А.И. Емельяновой**

Демина
Елена Андреевна
к.м.н.

Онкологический центр им. Н.Н. Блохина РАМН, отделение химиотерапии гемобластозов, ведущий научный сотрудник
- *Лимфогранулематоз и беременность* — с **Р.Г. Шмаковым**

Долженко
Ирина Сергеевна
д.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологии детского и юношеского возраста, старший научный сотрудник
- *Гипоталамический синдром пубертатного периода* — с **Е.В. Уваровой**

Дубницкая
Людмила Витальевна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение сохранения и восстановления репродуктивной функции, врач
- *Трубно-перитонеальное бесплодие* — с **Н.И. Волковым, С.В. Куземиной**

Дуринян
Эвелина Рубеновна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение сохранения и восстановления репродуктивной функции, научный сотрудник
- *Бесплодие, обусловленное ановуляцией* — с **Т.А. Назаренко**

Елохина
Татьяна Богдановна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, лаборатория по изучению экстрагенитальной патологии в акушерстве и гинекологии, научный сотрудник
- *Бронхиальная астма и беременность* — с **М.Ю. Соколовой**
- *Внебольничная пневмония и беременность* — с **М.Ю. Соколовой**

Емельянова
Аида Ивановна
д.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение ведения беременных с высоким инфекционным риском, старший научный сотрудник
- *Послеродовые инфекционные заболевания* — с **Б.Л. Гуртовым**
- *Бактериальный вагиноз и беременность* — с **Б.Л. Гуртовым**
- *Гонорея у беременных* — с **Б.Л. Гуртовым**
- *Урогенитальный кандидоз и беременность* — с **Б.Л. Гуртовым**
- *Урогенитальный микоплазмоз и беременность* — с **Б.Л. Гуртовым**
- *Сифилис и беременность* — с **Б.Л. Гуртовым**
- *Урогенитальный трихомониаз и беременность* — с **Б.Л. Гуртовым**
- *Урогенитальный хламидиоз и беременность* — с **Б.Л. Гуртовым**
- *Инфекции мочевыводящих путей у беременных и родильниц* — с **Б.Л. Гуртовым**

Зайдиева
Янсият Зайдилаевна
д.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологической эндокринологии, ведущий научный сотрудник

- *Климактерический период и менопауза* — с **В.П. Сметник**

Каменецкая
Галина Яковлевна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, лаборатория по изучению экстрагенитальной патологии в акушерстве и гинекологии, врач-психотерапевт

- *Депрессивные расстройства у женщин репродуктивного возраста* — с **М.Ю. Соколовой**

Киселева
Ирина Анатольевна

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологии детского и юношеского возраста, врач высшей категории

- *Задержка полового развития* — с **Н.А. Астаховой, К.М. Глуховой, И.П. Мешковой, Е.В. Уваровой**
- *Функциональные кисты яичников в пубертатном периоде*— с **Е.В. Уваровой**
- *Генитальный эндометриоз у подростков* — с **Е.В. Уваровой**

Клименченко
Наталья Ивановна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение профилактики и лечения патологии беременных, старший научный сотрудник

- *Заболевания щитовидной железы и беременность* — с **Т.М. Варламовой, Л.Е. Мурашко, М.Ю. Соколовой, Т.Н. Сокур**

Козаченко
Андрей Владимирович
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение оперативной гинекологии, старший научный сотрудник

- *Онкогинекологические заболевания* — с **В.П. Козаченко**

Козаченко
Владимир Павлович
д.м.н., профессор

Онкологический центр им. Н.Н. Блохина РАМН, гинекологическое отделение, ведущий научный сотрудник-консультант

- *Онкогинекологические заболевания* — с **А.В. Козаченко**

Колода
Дмитрий Евгеньевич

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, клиника эндокринологии, врач-эндокринолог

- *Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов* — с **Ю.А. Колода**
- *Агонисты дофаминовых рецепторов*
- *Бисфосфонаты*

Колода
Юлия Алексеевна

Российская медицинская академия последипломного образования, кафедра акушерства и гинекологии, врач-гинеколог

- *Эстрогены*
- *Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона*
- *Гонадотропины*
- *Антигонадотропные средства*
- *Применение витаминов во время беременности*
- *Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов* — с **Д.Е. Колода**

Куземина Светлана Вадимовна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение сохранения и восстановления репродуктивной функции, научный сотрудник
- *Трубно-перитонеальное бесплодие* — с **Н.И. Волковым, Л.В. Дубницкой**

Латыпова Нейлля Хусаиновна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологии детского и юношеского возраста, научный сотрудник, врач высшей категории
- *Воспалительные заболевания вульвы и влагалища у девочек* — с **Е.В. Уваровой**

Линевич Александр Юрьевич

Детская городская поликлиника № 30, консультационно-диагностическое отделение, врач-кардиолог
- *Антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона*

Марченко Лариса Андреевна
д.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологической эндокринологии, ведущий научный сотрудник
- *Гиперпролактинемия*

Межевитинова Елена Анатольевна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, старший научный сотрудник
- *Современные методы контрацепции* — с **П.Р. Абакаровой, Т.Н. Бебневой, Н.М. Назаровой, В.Н. Прилепской, Т.Т. Тагиевой, Е.В. Уваровой, Е.В. Цаллаговой, В.В. Ягловым**

Мешкова Ирина Петровна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологии детского и юношеского возраста, научный сотрудник
- *Вторичная аменорея у девочек* — с **Е.В. Уваровой**
- *Задержка полового развития* — с **Н.А. Астаховой, К.М. Глуховой, И.А. Киселевой, Е.В. Уваровой**
- *Преждевременное половое развитие* — с **Е.В. Уваровой**
- *Формирующийся синдром поликистозных яичников у подростков* — с **Е.В. Уваровой**

Мурашко Людмила Евгеньевна
д.м.н., профессор

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение профилактики и лечения патологии беременных, руководитель отделения

- *Токсикозы и гестозы* — с **Т.Н. Сокур**
- *Железодефицитная анемия и беременность* — с **С.Б. Петровой, М.Ю. Соколовой, Т.Н. Сокур**
- *Заболевания щитовидной железы и беременность* — с **Т.М. Варламовой, Н.И. Клименченко, М.Ю. Соколовой, Т.Н. Сокур**
- *Сахарный диабет и беременность* — с **Т.М. Варламовой, М.Ю. Соколовой, Т.Н. Сокур**
- *Беременность при трансплантированной почке*
- *Плацентарная недостаточность* — с **Т.Н. Сокур, В.М. Сидельниковой**

Назаренко
Татьяна Алексеевна
д.м.н., профессор

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение сохранения и восстановления репродуктивной функции, руководитель отделения
- *Бесплодие, обусловленное ановуляцией* — с **Э.Р. Дуринян**

Назарова
Нисо Мирзоевна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, старший научный сотрудник
- *Экзо- и эндоцервициты* — с **В.Н. Прилепской**
- *Современные методы контрацепции* — с **П.Р. Абакаровой, Т.Н. Бебневой, Е.А. Межевитиновой, В.Н. Прилепской, Т.Т. Тагиевой, Е.В. Уваровой, Е.В. Цаллаговой, В.В. Ягловым**

Немченко
Ольга Ивановна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологии детского и юношеского возраста, старший научный сотрудник
- *Воспалительные заболевания органов малого таза у девочек* — с **М.А. Стрижаковой, Е.В. Уваровой**

Никонов
Андрей Павлович
д.м.н., профессор

Клиника акушерства и гинекологии ММА им. И.М. Сеченова, 2-е акушерское отделение, руководитель отделения
- *Воспалительные заболевания органов малого таза* — с **О.Р. Асцатуровой**

Орджоникидзе
Нана Владимировна
д.м.н., профессор

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение ведения беременных с высоким инфекционным риском, руководитель отделения
- *Генитальный герпес и беременность*
- *Цитомегаловирусная инфекция и беременность*

Петрова
Светлана Борисовна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, лаборатория по изучению экстрагенитальной патологии в акушерстве и гинекологии, старший научный сотрудник
- *Железодефицитная анемия и беременность* — с **Л.Е. Мурашко, М.Ю. Соколовой, Т.Н. Сокур**
- *Ведение беременных с единственной почкой* — с **М.Ю. Соколовой**

Прилепская
Вера Николаевна
д.м.н., профессор

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, руководитель отделения
- *Бактериальный вагиноз* — с **Г.Р. Байрамовой**
- *Урогенитальный кандидоз* — с **Г.Р. Байрамовой**
- *Генитальный герпес* — с **Ф.С. Ревазовой**
- *Папилломавирусная инфекция половых органов* — с **Т.Н. Бебневой, С.И. Роговской**
- *Урогенитальный микоплазмоз* — с **И.Ю. Фофановой**
- *Урогенитальный хламидиоз* — с **О.В. Быковской**
- *Экзо- и эндоцервициты* — с **Н.М. Назаровой**
- *Эндометриоз шейки матки* — с **А.В. Тагиевой**
- *Современные методы контрацепции* — с **П.Р. Абакаровой, Т.Н. Бебневой, Е.А. Межевитиновой, Н.М. Назаровой, Т.Т. Тагиевой, Е.В. Уваровой, Е.В. Цаллаговой, В.В. Ягловым**

Ревазова
Фатима Сослановна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, научный сотрудник
- *Генитальный герпес* — с **В.Н. Прилепской**

Роговская
Светлана Ивановна
д.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, врач
- *Папилломавирусная инфекция половых органов* — с **Т.Н. Бебневой, В.Н. Прилепской**

Рубцова
Екатерина Романовна
к.м.н.

ГУП НИИ витаминов, лаборатория фармакологии, заместитель заведующего лабораторией
- *Средства, повышающие тонус и сократительную активность миометрия*
- *Средства, снижающие тонус и сократительную активность миометрия*

Рындин
Андрей Юрьевич
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, старший научный сотрудник
- *Кандидоз*
- *Респираторный дистресс-синдром новорожденных*
- *Бронхолегочная дисплазия*

Сидельникова
Вера Михайловна
д.м.н., профессор

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение профилактики и лечения невынашивания беременности, руководитель отделения
- *Невынашивание беременности*
- *Плацентарная недостаточность* — с **Л.Е. Мурашко, Т.Н. Сокур**

Сметник
Вера Петровна
д.м.н., профессор

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологической эндокринологии, руководитель отделения

- *Вторичная аменорея у девочек*
- *Климактерический период и менопауза* — с **Я.З. Зайдиевой**
- *Остеопороз в постменопаузе* — с **С.В. Юреневой**
- *Синдром предменструального напряжения* — с **В.Е. Балан**

Соколова Марина Юрьевна
д.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, лаборатория по изучению экстрагенитальной патологии в акушерстве и гинекологии, руководитель лаборатории
- *Железодефицитная анемия и беременность* — с **Л.Е. Мурашко, С.Б. Петровой, Т.Н. Сокур**
- *Заболевания щитовидной железы и беременность* — с **Т.М. Варламовой, Н.И. Клименченко, Л.Е. Мурашко, Т.Н. Сокур**
- *Бронхиальная астма и беременность* — с **Т.Б. Елохиной**
- *Внебольничная пневмония и беременность* — с **Т.Б. Елохиной**
- *Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура и беременность*
- *Сахарный диабет и беременность* — с **Т.М. Варламовой, Л.Е. Мурашко, Т.Н. Сокур**
- *Заболевания желудочно-кишечного тракта и беременность*
- *Ведение беременных с единственной почкой* — с **С.Б. Петровой**
- *Депрессивные расстройства у женщин репродуктивного возраста* — с **Г.Я. Каменецкой**

Сокур Татьяна Николаевна
д.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение профилактики и лечения патологии беременных, ведущий научный сотрудник
- *Токсикозы и гестозы* — с **Л.Е. Мурашко**
- *Железодефицитная анемия и беременность* — с **Л.Е. Мурашко, С.Б. Петровой, М.Ю. Соколовой**
- *Заболевания щитовидной железы и беременность* — с **Т.М. Варламовой, Н.И. Клименченко, Л.Е. Мурашко, М.Ю. Соколовой**
- *Сахарный диабет и беременность* — с **Т.М. Варламовой, Л.Е. Мурашко, М.Ю. Соколовой**
- *Плацентарная недостаточность* — с **Л.Е. Мурашко, В.М. Сидельниковой**

Стрижакова Мария Александровна
д.м.н., профессор

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологии детского и юношеского возраста, ведущий научный сотрудник
- *Воспалительные заболевания органов малого таза у девочек* — с **О.И. Немченко, Е.В. Уваровой**

Тагиева Айгюнь Васифовна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, научный сотрудник

- *Эндометриоз шейки матки* — с **В.Н. Прилепской**

Тагиева Тарана Теймуровна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, научный сотрудник

- *Современные методы контрацепции* — с **П.Р. Абакаровой, Т.Н. Бебневой, Е.А. Межевитиновой, Н.М. Назаровой, В.Н. Прилепской, Е.В. Уваровой, Е.В. Цаллаговой, В.В. Ягловым**

Уварова Елена Витальевна
д.м.н., профессор

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологии детского и юношеского возраста, руководитель отделения

- *Воспалительные заболевания вульвы и влагалища у девочек* — с **Н.Х. Латыповой**
- *Воспалительные заболевания органов малого таза у девочек* — с **О.И. Немченко, М.А. Стрижаковой**
- *Вторичная аменорея у девочек* — с **И.П. Мешковой**
- *Гипоталамический синдром пубертатного периода* — с **И.С. Долженко**
- *Дисменорея у подростков* — с **И.Г. Гайновой**
- *Задержка полового развития* — с **Н.А. Астаховой, К.М. Глуховой, И.А. Киселевой, И.П. Мешковой**
- *Маточные кровотечения в пубертатном периоде* — с **Н.М. Веселовой**
- *Преждевременное половое развитие* — с **И.П. Мешковой**
- *Формирующийся синдром поликистозных яичников у подростков* — с **И.П. Мешковой**
- *Функциональные кисты яичников в пубертатном периоде* — с **И.А. Киселевой**
- *Генитальный эндометриоз у подростков* — с **И.А. Киселевой**
- *Современные методы контрацепции* — с **П.Р. Абакаровой, Т.Н. Бебневой, Е.А. Межевитиновой, Н.М. Назаровой, В.Н. Прилепской, Т.Т. Тагиевой, Е.В. Цаллаговой, В.В. Ягловым**

Фофанова Ирина Юрьевна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, врач

- *Урогенитальный микоплазмоз* — с **В.Н. Прилепской**

Цаллагова Елена Владимировна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, научный сотрудник

- *Современные методы контрацепции* — с **П.Р. Абакаровой, Т.Н. Бебневой, Е.А. Межевитиновой, Н.М. Назаровой, В.Н. Прилепской, Т.Т. Тагиевой, Е.В. Уваровой, В.В. Ягловым**

Чернуха Евгений Алексеевич
д.м.н., профессор

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение ведения родов у женщин высокого риска, руководитель отделения

- *Родоразрешение естественным путем*
- *Аномалии родовой деятельности*
- *Оперативное родоразрешение*
- *Родовой травматизм*
- *Кровотечения при беременности, в родах, послеродовом и раннем последовом периодах*
- *Гипогалактия и агалактия*

Чернуха Галина Евгеньевна
д.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологической эндокринологии, ведущий научный сотрудник
- *Гиперплазия эндометрия*
- *Меноррагии*

Шестакова Ирина Геннадьевна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологической эндокринологии, научный сотрудник
- *Фолликулярная киста яичника, киста желтого тела*

Шмаков Роман Георгиевич
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение ведения беременных с высоким инфекционным риском, научный сотрудник
- *Лимфогранулематоз и беременность* — с **Е.А. Деминой**

Юренева Светлана Владимировна
д.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологической эндокринологии, старший научный сотрудник
- *Остеопороз в постменопаузе* — с **В.П. Сметник**

Яглов Владимир Викторович
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, врач акушер-гинеколог
- *Современные методы контрацепции* — с **П.Р. Абакаровой, Т.Н. Бебневой, Е.А. Межевитиновой, Н.М. Назаровой, В.Н. Прилепской, Т.Т. Тагиевой, Е.В. Уваровой, Е.В. Цаллаговой**

Научные редакторы
Заводова Екатерина Витальевна
Колода Юлия Алексеевна
Султанова Елена Анатольевна
Фролова Екатерина Анатольевна

Издательская группа

Крестинский Юрий Александрович	Председатель Правления группы компаний «Бионика»
Мефодовский Владимир Анатольевич	Генеральный директор ЗАО «Издательство «Литтерра»
Зимина Ольга Владимировна	Директор проекта «Рациональная фармакотерапия»
Кулеш Валентина Васильевна	Редактор проекта «Рациональная фармакотерапия»
Дятлова Наталья Генриховна	Ответственный секретарь
Заводова Екатерина Витальевна	Научный редактор
Колода Юлия Алексеевна	Научный редактор
Султанова Елена Анатольевна	Научный редактор
Фролова Екатерина Анатольевна	Научный редактор
Соловова Мария Николаевна	Литературный редактор
Румянцева Ольга Юрьевна	Руководитель отдела предпечатной подготовки
Агадулина Любовь Анатольевна	Выпускающий редактор
Круглик Виталий Григорьевич	Редактор
Токтаулова Надежда Васильевна	Корректор

Litterra

Беридзе Елена Вахтанговна	Ведущий оператор компьютерной верстки
Хомяков Сергей Анатольевич	Руководитель отдела маркетинга и продаж
Буравова Лариса Ивановна	Менеджер по выставкам
Игошин Александр Геннадиевич	Менеджер по полиграфии



Дубовенко Вячеслав Владимирович	Генеральный директор ОАО «Издательство «Бионика»
Лындина Марина Анатольевна	Художественный редактор

ARON LLOYD

Сахно Дмитрий Александрович	Президент ЗАО «Агентство «Аарон Ллойд»
Красивская Ирина Георгиевна	Директор ЗАО «Агентство «Аарон Ллойд»
Кочеткова Ирина Леонидовна	Руководитель проекта «Рациональная фармакотерапия»
Альперович Борис Рувимович	Научный редактор, к.м.н.
Безруков Антон Владимирович	Менеджер по рекламе проекта «Рациональная фармакотерапия»
Бурдакова Юлия Олеговна	Менеджер по рекламе проекта «Рациональная фармакотерапия»
Мукин Константин Константинович	Менеджер по рекламе проекта «Рациональная фармакотерапия»
Хрусталева Юлия Олеговна	Менеджер по рекламе проекта «Рациональная фармакотерапия»

Как пользоваться руководством

Все тома серии «Рациональная фармакотерапия» построены по единой структуре, разработанной редакционным советом серии и издательством «Литтерра». Ниже дана характеристика основных разделов, справочно-информационного аппарата и отдельных элементов Руководства, посвященного рациональной фармакотерапии заболеваний в акушерстве и гинекологии.

Основные разделы

Раздел I. Клиническая фармакология средств, применяемых для лечения заболеваний в акушерстве и гинекологии

Классы ЛС описаны по единой структуре, включающей следующие элементы:

- механизм действия и фармакологические эффекты;
- фармакокинетика;
- место в терапии;
- побочные эффекты и предостережения;
- противопоказания.

Раздел II. Клинические рекомендации

Заболевания описаны по единой структуре, включающей следующие элементы:

- эпидемиология;
- классификация;
- этиология и патогенез;
- клинические признаки и симптомы;
- диагноз и рекомендуемые клинические исследования;
- дифференциальный диагноз;
- клинические рекомендации;
- оценка эффективности лечения;
- осложнения и побочные эффекты лечения;
- ошибки и необоснованные назначения;
- прогноз.

Раздел III. Описания лекарственных средств

Описания упомянутых в Разделах I и II ЛС расположены в алфавитном порядке и включают их полную клинико-фармакологическую характеристику.

Приложение

Сводная информация по особенностям применения ЛС при беременности и кормлению грудью.

Справочно-информационный аппарат

Указатели описаний ЛС

Внутри каждой статьи Разделов I и II помещены Указатели описаний ЛС, содержащие следующую информацию:

- группы и международные наименования ЛС, упомянутых в данной статье;
- торговые наименования ЛС (если наряду с упоминанием в статье МНН этого ЛС в Разделе III помещено его описание);
- ссылки на страницы Раздела III, где помещены описания ЛС, упомянутых в данной статье.

Указатель международных и торговых наименований ЛС

Содержит алфавитный список упомянутых в руководстве ЛС и служит для быстрого поиска синонимов ЛС. Также указываются раздел и глава, в которых упоминается данное ЛС.

Указатели таблиц и рисунков

Содержат перечни всех таблиц и рисунков, помещенных в Разделах I и II, с указанием страниц.

Указатель рекламных материалов

Содержит материалы, предоставленные компаниями-спонсорами или подготовленные на основе их информации и опубликованные в Разделах I и II в виде примеров и дополнений к авторскому тексту, с указанием страниц.

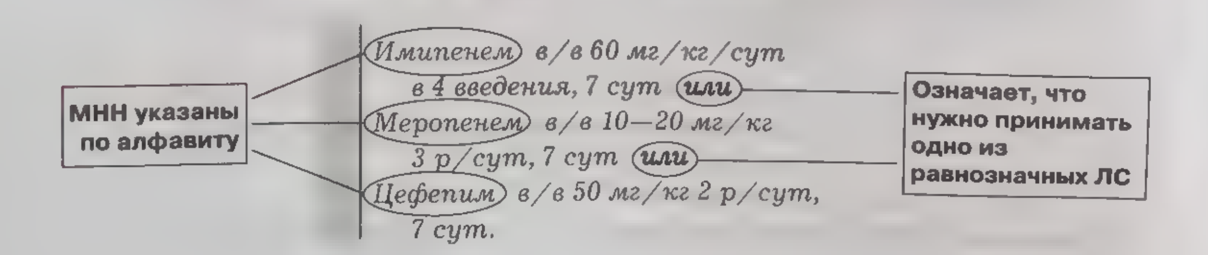
Схемы лечения

В схемы лечения (схемы фармакотерапии) включены следующие элементы: наименование ЛС, доза, кратность и продолжительность приема, путь введения.

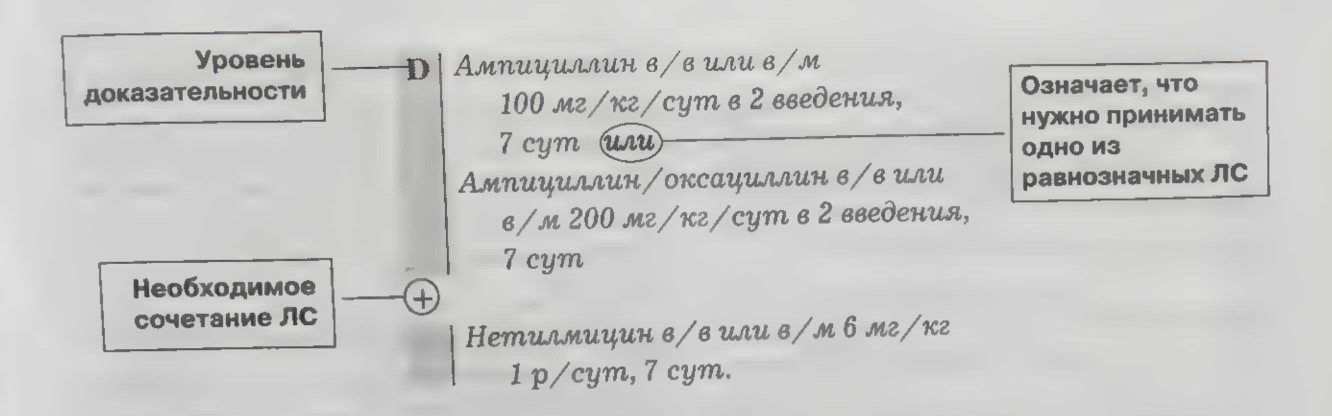
Основные принципы построения схем лечения:

- каждая схема начинается с новой строки;
- в начале схемы указывается ЛС (используются только международные наименования ЛС или действующие вещества для комбинированных ЛС);
- знак «+» внутри схемы обозначает **«необходимое сочетание ЛС»**;
- знак «±» внутри схемы обозначает **«возможное сочетание ЛС»**;
- схемы располагаются в алфавитном порядке, а слово ***«или»*** в конце каждой схемы означает, что **схемы равнозначны** и нужно принимать одно из равнозначных ЛС;
- схемы сгруппированы по пути введения ЛС (схемы приема ЛС внутрь, схемы в/м или в/в введения и т.д.) и/или по продолжительности приема (схемы однократного приема ЛС, схемы для ЛС, принимаемых в течение 3 суток и т.д.).

Однокомпонентная схема лечения



Двухкомпонентная схема лечения



Многокомпонентная схема лечения

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла (при дисменорее на фоне внутреннего эндометриоза) или с 16-го по 25-й день менструального цикла (при недостаточности лютеиновой фазы, в т.ч. и на фоне идиопатической гиперпрлактинемии), 6—9 мес (**или**)

Прогестерон во влагалище 200 мг/сут, 6—9 мес (при выраженных нарушениях функции ЖКТ, некомпенсированной дискинезии желчевыводящих путей)

Необходимое сочетание ЛС — (+)

Винпоцетин внутрь 2,5 мг 2 р/сут, 3—4 мес, с 2-месячными перерывами между курсами (2 курса в год)

Означает, что нужно принимать одно из равнозначных ЛС

Возможное сочетание ЛС — (±)

Карбамазепин внутрь 100—200 мг 2 р/сут, 1—2 мес (**или**)

Фенитоин внутрь $^{1}/_{2}$—1 табл. (0,117 г) 1—2 р/сут, 1—2 мес.

Уровни доказательности рекомендаций

Особое внимание уделяется использованию в серии данных систематических обзоров и других инструментов медицины, основанной на доказательствах; последняя подразумевает применение современных статистически достоверных научных сведений для ведения конкретных пациентов.

На основе такого рода сведений разработаны рекомендации, которые обозначаются в Руководстве соответствующими латинскими буквами (A, B, C, D):

A Рекомендации подготовлены на основе метаанализа рандомизированных контролируемых испытаний (randomised controlled trials) или на основе данных одного рандомизированного контролируемого клинического испытания.

B Рекомендации подготовлены на основе данных контролируемого нерандомизированного испытания или на основе данных испытания с высоким уровнем дизайна (well-designed quasi-experimental study), например, когортные исследования (cohort studies).

C Рекомендации подготовлены на основе данных описательных исследований (non-experimental descriptive studies): исследования «случай-контроль» (case-control studies), сравнительные исследования (comparative studies), корреляционные исследования (correlation studies), одномоментные исследования (cross-sectional studies).

D Рекомендации подготовлены на основе исследований отдельных случаев (case series, case report, clinical examples), консенсусов специалистов (consensus opinion of authorities) и заключений экспертных комитетов (expert committee reports).

Список условных обозначений

* — лекарственные средства, не зарегистрированные в РФ
** — лекарственные средства, регистрация которых в РФ аннулирована
*** — лекарственные средства, находящиеся в процессе регистрации в РФ



Обозначение материалов, представленных производителями ЛС и согласованных с редакторами Руководства



Обозначение оригинальных материалов производителей ЛС

Список сокращений

PAS-реакция — метод выявления углеводов и дезоксирибонуклеиновой кислоты с помощью реактива Шиффа
BE — base excess (мера метаболического алкалоза)
C_{max} — максимальная концентрация
D_2-рецепторы — дофаминергические рецепторы
FiO_2 — фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой смеси
Hb — гемоглобин
HbA_{1c} — гликированный гемоглобин
HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В
HELLP-синдром — H (hemolysis), EL (elevated liver enzyms), LP (low platelet count)
HLA-система — система гистосовместимости
ma константа — максимальная амплитуда (показатель, характеризующий свойства сгустка крови)
MTHFR — метилентетрагидрофолатредуктаза
PaO_2 — напряжение кислорода в артериальной крови
$PaCO_2$ — напряжение углекислого газа в артериальной крови
PIP — максимальное давление на вдохе
r + k — время коагуляции (период от начала рекальцификации крови или плазмы до образования первых прочных нитей фибрина)
$SatO_2$ — насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом
T_3 — трийодтиронин
T_4 — тироксин
cT_3 — свободный трийодтиронин
cT_4 — свободный тироксин
VIN — интраэпителиальная неоплазия вульвы

АВ — атрофия влагалища
АВР — активированное время рекальцификации
АГ — артериальная гипертония
АГС — адреногенитальный синдром
АД — артериальное давление
АДФ — аденозиндифосфат
АК — аминокислоты
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АлАТ — аланинаминотрансфераза
β_2-АМ — β_2-адреномиметики
АП — артериальный проток
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент

АПЭ	— аденоматозный полип эндометрия
β_2-АР	— β_2-адренорецепторы
АС	— алкалоиды спорыньи
АсАТ	— аспартатаминотрансфераза
АТ	— антибактериальная терапия
АТ-АТ	— антитромбоцитарные антитела
АТФ	— аденозинтрифосфат
АФП	— α-фетопротеин
АФС	— антифосфолипидный синдром
АЧТВ	— активированное частичное тромбопластиновое время
БА	— бронхиальная астма
БВ	— бактериальный вагиноз
БЛД	— бронхолегочная дисплазия
БМКК	— блокаторы «медленных» кальциевых каналов
ВА	— вторичная аменорея
ВГ	— врожденный гипотиреоз
ВГВ	— вирус гепатита В
ВГКН	— врожденная гиперплазия коры надпочечников
ВГС	— вирус гепатита С
ВДКН	— врожденная дисфункция коры надпочечников
ВЖК	— внутрижелудочковое кровоизлияние
ВЗОМТ	— воспалительные заболевания органов малого таза
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВМС	— внутриматочное средство/спираль
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ВП	— внебольничная пневмония
ВПГ	— вирус простого герпеса
ВПС	— врожденный порок сердца
ВПЧ	— вирус папилломы человека
ВХБ	— внутрипеченочный холестаз беременных
ВЧК	— внутричерепное кровоизлияние
ВЧОВ	— высокочастотная осцилляторная вентиляция
ВЭБ	— вирус Эпштейна—Барр
ГАМК	— γ-аминомасляная кислота
ГАМП	— гиперактивный мочевой пузырь
ГБН	— геморрагическая болезнь новорожденных
ГВЗ	— гнойно-воспалительные заболевания
ГГ	— генитальный герпес
ГКС	— глюкокортикоидные средства
ГнРГ	— гонадотропин-рилизинг гормон
α-ГОДГ	— α-глютаминоксидегидрогеназа
ГП	— гиперпролактинемия
ГСД	— гестационный сахарный диабет
ГСПГ	— глобулин, связывающий половые гормоны

ГСПП — гипоталамический синдром пубертатного периода
ГТГ — гестационный транзиторный гипертиреоз
γ-ГТГ — γ-глютамилтранспептидаза
ГУС — гемолитико-уремический синдром
ГЭ — гиперплазия эндометрия
ДАПД — длительный амбулаторный перитонеальный диализ
ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ДЖ — дефицит железа
ДМК — дисфункциональные маточные кровотечения
ДМП — депо медроксипрогестерона
ДН — дыхательная недостаточность
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ДТЗ — диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса—Базедова)
ДЦП — детский церебральный паралич
ДЭА-С — дегидроэпиандростерона сульфат
ЕД — единицы действия
ЕМ — единица Монтевидео
ЖВП — желчевыводящие пути
ЖДА — железодефицитная анемия
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЗВУР — задержка внутриутробного развития
ЗГТ — заместительная гормональная терапия
ЗППП — заболевания, передающиеся половым путем
ЗПР — задержка полового развития
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИЗСД — инсулинозависимый сахарный диабет
ИН — ишемическая нефропатия
ИПТП — идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
ИСВ — индекс состояния влагалища
ИТП — индекс тромбодинамического потенциала
ИТТ — инфузионно-трансфузионная терапия
ИФА — иммуноферментный анализ
ИФО — инозитолфосфат-олигосахариды
КЖТ — киста желтого тела
КОЕ — колониеобразующая единица
КОК — комбинированные оральные контрацептивы
КОС — кислотно-основное состояние
КПК — комбинированные пероральные контрацептивы
КС — климактерический синдром
КТ — компьютерная томография

КТГ — кардиотокография
КФК — креатинфосфокиназа
ЛГ — лютеинизирующий гормон
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛП — люмбальная пункция
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности
ЛС — лекарственное средство (средства)
ЛУ — лимфатический узел (узлы)
МАО — моноаминоксидаза
МК — мозговое кровообращение
МКБ — международная классификация болезней
МКПП — маточное кровотечение в пубертатном периоде
МПА — медроксипрогестерон ацетат
МПКТ — минеральная плотность костной ткани
МРТ — магнитно-резонансная томография
МТ — масса тела
МТИ — медиастинально-торакальный индекс
НГН — нарушенная гликемия натощак
НЛФ — неполноценная лютеиновая фаза
НМ — недержание мочи
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
19-НС — 19-норстероиды
НСГ — нейросонография
НСТ — нестрессовый тест
НТ — насыщение трансферрина
НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе
19-НТ — 19-нортестостерон
НЭК — некротизирующий энтероколит
ОАП — открытый артериальный проток
ОВГ — острый вирусный гепатит
ОЖДПБ — острая жировая дистрофия печени беременных
ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки
ОНН — острая надпочечниковая недостаточность
17-ОП — 17-оксипрогестерон
ОПГ-гестоз — гестоз с отеками, протеинурией и артериальной гипертонией
ОПН — острая почечная недостаточность
ОПП — остеопороз в постменопаузе
ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов
ОРВИ — острые респираторные вирусные инфекции
ОФВ$_1$ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

2—1702

ОЦК	— объем циркулирующей крови
ПАМГ	— плацентарный 1-микроглобулин
ПВИ	— папилломавирусная инфекция
ПГ	— простагландин
ПДГ	— пируватдегидрогеназа
ПДФ	— продукты деградации фибрина
ПЗ	— пузырный занос
ПИ	— протромбиновый индекс
ПМ	— послеродовой мастит
ПМС	— предменструальный синдром
ПН	— плацентарная недостаточность
ПОН	— полиорганная недостаточность
ПОНРП	— преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПП	— предлежание плаценты
ППР	— преждевременное половое развитие
ПРПО	— преждевременный разрыв плодных оболочек
ПСВ	— пиковая скорость выдоха
ПСП	— показатель страдания плода
ПТ	— послеродовой тиреоидит
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ПЭ	— полип (-ы) эндометрия
ПЭО	— полиэтиленоксид (-ы)
РА	— реакция агглютинации
РДС	— респираторный дистресс-синдром
РКМФ	— растворимые комплексы мономеров фибрина
РМЖ	— рак молочной железы
РНГА	— реакция непрямой гемагглютинации
РНК	— рибонуклеиновая кислота
РСК	— реакция связывания комплемента
РЭ	— рак эндометрия
РЭА	— раковый эмбриональный антиген
РЭПО	— рекомбинантный эритропоэтин
СА-125	— высокомолекулярный мембранный антиген
САД	— систолическое артериальное давление
СГГФГ	— синдром гиперторможения гонадотропной функции гипофиза
СГЯ	— синдром гиперстимуляции яичников
СД	— сахарный диабет
СИЯ	— синдром истощения яичников
СМЖ	— спинномозговая жидкость
СМЭР	— селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов
СН	— сердечная недостаточность
СО	— стандартное отклонение
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов

СПИД	— синдром приобретенного иммунодефицита
СПКЯ	— синдром поликистозных яичников
СРО	— свободно-радикальное окисление
СРЯ	— синдром резистентных яичников
СШ	— септический шок
ТБ	— трофобластическая болезнь
ТБГ	— трофобластический β-глобулин
ТГ	— триглицериды
ТГВ	— тромбоз глубоких вен
ТПО	— тиреоидная пероксидаза
ТСГ	— тироксинсвязывающий глобулин
ТТГ	— тиреотропный гормон
ТТП	— тромбомическая тромбоцитопеническая пурпура
ТЭЛА	— тромбоэмболия легочных артерий
УГМ	— урогенитальный микоплазмоз
УГР	— урогенитальные расстройства
УЗИ	— ультразвуковое исследование
УК	— урогенитальный кандидоз
УКЗ	— узловой коллоидный зоб
УТ	— урогенитальный трихомониаз
УХ	— урогенитальный хламидиоз
ФА	— фенилаланин
ФЖЕЛ	— форсированная жизненная емкость легких
ФКГ	— фонокардиография
ФКУ	— фенилкетонурия
ФКЯ	— фолликулярная киста яичника
ФП	— фибрилляция предсердий
α-ФП	— α-фетопротеин
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ФцКЯ	— функциональные кисты яичников
ХГ	— хорионический гонадотропин
β-ХГ	— β-субъединица хорионического гонадотропина
ХЛНН	— хроническая легочная недостаточность недоношенных
ХПН	— хроническая почечная недостаточность
ХС	— холестерин
ЦИК	— циркулирующие иммунные комплексы
ЦИН	— цервикальная интраэпителиальная неоплазия
ЦМВ	— цитомегаловирус
ЦМВИ	— цитомегаловирусная инфекция
ЦНС	— центральная нервная система
ЦСЖ	— цереброспинальная жидкость
ЧД	— частота дыхания
ч-МГ	— человеческий менопаузальный гонадотропин
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ч-ХГ	— человеческий хорионический гонадотропин

ШБК	— шейка бедренной кости
ЩЖ	— щитовидная железа
ЩФ	— щелочная фосфатаза
ЭК	— экстренная контрацепция
ЭКГ	— электрокардиограмма, электрокардиография
ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ЭхоКГ	— эхокардиография
ЭхоЭГ	— эхоэнцефалография
ЭШМ	— эндометриоз шейки матки
ЭЭГ	— электроэнцефалография
ЯБ	— язвенная болезнь

в/в	— внутривенно (-ый)
в/м	— внутримышечно (-ый)
капс.	— капсула
м.ц.	— менструальный цикл
мг	— миллиграмм
мес	— месяц
мин	— минута
мкг	— микрограмм
мл	— миллилитр
мм	— миллиметр
нед	— неделя
п/к	— подкожно (-ый)
пор.	— порошок
р/сут	— раз в сутки
р-р	— раствор
р-р д/ин.	— раствор для инъекций
р-р д/инф.	— раствор для инфузий
рт. ст.	— ртутного столба
сек	— секунда
ст. л.	— столовая ложка
сут	— сутки
т.к.	— так как
табл.	— таблица, таблетка
фл.	— флакон
ч	— час
ч.л.	— чайная ложка

Глава 52. Синдром предменструального напряжения

Указатель описаний ЛС

[1] ЛС зарегистрированное в РФ. Мебикар

Синдром предменструального напряжения (предменструальный синдром, ПМС) — циклическое изменение настроения и физического состояния женщины, наступающее за 2—3 дня и более до менструации, нарушающее привычный образ жизни или работы и чередующееся с периодом ремиссии, связанной с наступлением менструации, продолжающейся не менее 7—12 дней.

Эпидемиология

Частота ПМС в популяции варьирует от 5 до 40%, увеличивается с возрастом и не зависит от социально-экономических, культурных и этнических различий. В среднем в различных странах частота ПМС среди женщин репродуктивного возраста не превышает 8,2—12%.

Классификация

Выделяют следующие **клинические формы ПМС**:
- психовегетативная;
- отечная;
- цефалгическая;
- кризовая;
- атипичные.

В зависимости от выраженности клинических проявлений ПМС разделяют на **легкую и тяжелую степень**.

Выделяют также **3 стадии ПМС**:
- компенсированная — симптомы заболевания с годами не прогрессируют и с наступлением менструации прекращаются;
- субкомпенсированная — тяжесть ПМС с годами усугубляется, симптомы исчезают только с прекращением менструации;
- декомпенсированная — симптомы ПМС продолжаются в течение нескольких дней после прекращения менструации, причем промежутки между прекращением и появлением симптомов постепенно сокращаются.

Этиология и патогенез

Этиология и патогенез заболевания до конца не изучены. ПМС чаще наблюдается у женщин с регулярным овуляторным циклом.

Существует множество теорий возникновения различных проявлений ПМС:
- нарушение функции системы гипоталамус—гипофиз—надпочечники;
- гиперпролактинемия;
- изменения секреции минералокортикоидов и глюкокортикоидов надпочечниками;
- увеличение содержания простагландинов;
- снижение уровня эндогенных опиоидных пептидов;
- изменения обмена биогенных аминов и/или расстройства хронобиологических ритмов в организме.

По-видимому, определяющим является не уровень половых гормонов, который может быть нормальным, а колебания их содержания в течение менструального цикла.

Эстрогены и прогестерон оказывают значительное воздействие на ЦНС, причем не только на центры, регулирующие репродуктивную функцию, но и на лимбические структуры, ответственные за эмоции и поведение. При этом эффект половых гормонов противоположен. **Эстрогены** воздействуют на серотонинергические, норадренергические и опиоидные рецепторы, оказывают «возбуждающее» действие и положительно влияют на настроение. **Прогестерон**, точнее его активные метаболиты, воздействуя на гамкергические механизмы, оказывают седативное действие, что у некоторых женщин может привести к развитию депрессии в лютеиновую фазу.

В основе патогенеза ПМС лежат нарушения центральных нейрорегуляторных механизмов, нейробиологическая «уязвимость» этих женщин, предрасположенных к возникновению симптомов этого заболевания в ответ на гормональные сдвиги в организме, которые могут усугубляться под влиянием неблагоприятных внешних воздействий.

Клинические признаки и симптомы

Основные симптомы классических форм ПМС (по В.П. Сметник, Ю.А. Комаровой, 1988):

- **психовегетативная:**
  - — раздражительность;
  - — депрессия;
  - — плаксивость;
  - — обидчивость;
  - — агрессивность;
  - — онемение рук;
  - — сонливость;
  - — забывчивость;
- **отечная:**
  - — отечность лица, голеней, пальцев рук;
  - — вздутие живота;
  - — зуд кожи;
  - — увеличение массы тела на 4—8 кг;
  - — нагрубание и болезненность молочных желез;
  - — увеличение размера обуви (на 2 и более);
  - — ограниченные отеки (например, отеки передней брюшной стенки или стоп, коленей);
- **цефалгическая:**
  - — головные боли по типу мигреней;
  - — головные боли напряжения;
  - — сосудистые головные боли;
  - — сочетанные формы головных болей;
- **«кризовая» — синдром панических приступов:**
  - — артериальная гипертония;
  - — ощущение сдавления за грудиной;
  - — парестезии в конечностях;
  - — тахикардия;
  - — озноб;
  - — учащение мочеиспускания после окончания приступа.

При легком течении за 2—10 дней до начала менструации появляется 3—4 из перечисленных симптомов, причем только 1 или 2 из них значительно выражены.

При тяжелой форме ПМС за 3—14 дней до менструации начинают беспокоить одновременно 5—12 из перечисленных симптомов, причем более 2 из них резко выражены.

Атипичные формы ПМС:
- гипертермическая характеризуется циклическим повышением температуры тела до 37,2—38° С в лютеиновую фазу цикла и снижением ее с началом менструации; изменения в показателях крови, характерные для воспаления, отсутствуют;

- офтальмоплегическая форма мигрени характеризуется циклическим «гемипарезом» в лютеиновую фазу цикла, односторонним закрытием глаза.
- гиперсомническая характеризуется циклической сонливостью в лютеиновую фазу цикла;
- циклические аллергические реакции вплоть до отека Квинке;
- язвенный гингивит и стоматит;
- циклическая бронхиальная астма;
- циклическая неукротимая рвота;
- циклический иридоциклит;
- «менструальная мигрень» характеризуется приступами мигрени лишь в дни менструации. Улучшение обычно отмечается с наступлением беременности или при «выключении» менструации с помощью агонистов ГнРГ.

Выраженность симптомов мешает работе, обычной деятельности или взаимоотношениям.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Основные диагностические критерии ПМС:

- симптомы временно зависят от менструального цикла, появляются во время последней недели лютеиновой фазы и прекращаются или становятся менее выраженными после начала менструации (требуется подтверждение ухудшения тяжести симптомов в течение 5 дней перед менструацией примерно на 30% по сравнению с 5 днями последующих менструаций);
- наличие по крайней мере 5 из следующих симптомов при обязательном включении одного из первых четырех:
  — эмоциональная лабильность (внезапная печаль, слезливость, раздражительность или злобность);
  — постоянная выраженная злобность и раздражительность;
  — выраженная тревожность или напряжение;
  — резко сниженное настроение, ощущение безнадежности;
  — пониженный интерес к обычной деятельности;
  — легкая утомляемость или значительный дефицит энергии;
  — невозможность сосредоточиться;
  — заметное изменение аппетита, переедание;
  — патологическая сонливость или бессонница;
  — соматические симптомы, характерные для определенной клинической формы ПМС.

Диагностика ПМС включает регистрацию симптомов обязательно циклического характера, которые предпочтительнее всего отмечать в специальном дневнике с ежедневным отражением в нем симптомов заболевания в течение 2—3 циклов.

Обследование при различных формах ПМС:

- **психовегетативная форма:**
  — консультация невропатологом и/или психиатром;
  — рентгенография черепа;
  — эхоэнцефалография (ЭхоЭГ);
- **отечная форма:**
  — измерение диуреза и количество выпитой жидкости в течение 3—4 дней в обе фазы цикла;
  — маммография в 1-ю фазу менструального цикла (до 8-го дня) — при болезненности и нагрубании молочных желез;
  — оценка выделительной функции почек (определение уровня в азота мочевины, креатинина сыворотке крови и др.);
- **цефалгическая форма:**
  — ЭхоЭГ, реоэнцефалография;
  — оценка состояния глазного дна и периферических полей зрения;
  — рентгенография черепа, турецкого седла и шейного отдела позвоночника;
  — МРТ головного мозга (по показаниям);
  — консультация невропатологом, окулистом;
  — определение уровня пролактина в сыворотке крови в обе фазы цикла;
- **«кризовая» форма:**
  — измерение диуреза и количества выпитой жидкости;

— измерение уровня артериального давления;
— определение уровня пролактина в сыворотке крови в обе фазы цикла;
— ЭхоЭГ, реоэнцефалография;
— оценка состояния глазного дна, полей зрения;
— МРТ головного мозга;
— консультация терапевтом и невропатологом;
— в целях дифференциальной диагностики с феохромоцитомой (определение содержания катехоламинов в крови или моче, УЗИ или МРТ надпочечников).

Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить дифференциальную диагностику клинических проявлений, обусловленных ПМС, с хроническими заболеваниями, течение которых ухудшается во 2-й фазе менструального цикла:

- психическими заболеваниями (маниакально-депрессивный психоз, шизофрения, эндогенная депрессия);
- хроническими заболеваниями почек;
- классической мигренью;
- опухолями головного мозга;
- арахноидитом;
- пролактинсекретирующей аденомой гипофиза;
- кризовой формой гипертонической болезни;
- феохромоцитомой.

В случае выявления этих заболеваний назначение терапии, направленной на уменьшение выраженности симптомов ПМС, не приведет к существенному улучшению состояния.

Клинические рекомендации

Перед началом фармакотерапии необходимо:

- выделить преобладающие симптомы и доказать, что их появление связано с фазой менструального цикла;
- изменить стиль жизни (ограничение потребления жирной, острой, соленой пищи, кофе, крепкого чая, алкоголя; разумные занятия спортом, отдых без резкой смены климатической зоны).

Фармакотерапию при ПМС проводят при неэффективности поведенческих мер.

Применяются ЛС следующих групп:

- патогенетические ЛС:
  — агонисты ГнРГ;
  — антиэстрогены;
  — монофазные КПК;
  — гестагены;
  — эстрогены;
- симптоматические ЛС:
  — психотропные ЛС (анксиолитики, антидепрессанты);
  — НПВС;
  — растительные и гомеопатические ЛС;
  — мочегонные и др.

Терапия гестагенами

Показания к назначению гестагенов:

- симптомы недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла;
- гиперпластические процессы эндометрия;
- непереносимость КПК.

Применяют следующие ЛС:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут с 14-го по 26-й день менструального цикла, 6—12 мес ***или***

Левоноргестрел, внутриматочная система[1], ввести в полость матки на 4—6-й день менструального цикла, однократно ***или***

Медроксипрогестерон в/м 150 мг 1 раз в 3 мес, 6—12 мес ***или***

Прогестерон внутрь 200—300 мг/сут в 2—3 приема с 14-го по 26-й день менструального цикла, 6—12 мес.

Антидепрессантная терапия

Во все схемы лечения рекомендуются включать в качестве симптоматической

[1] Внутриматочная система — Т-образный стержень с контейнером, содержащим 52 мг левоноргестрела; корпус контейнера с гормоном покрыт полидиметилсилоксановой мембраной, которая регулирует выделение левоноргестрела в полость матки, поддерживая его на уровне 20 мкг/сут. *(Примеч. ред.)*

терапии антидепрессанты из группы ингибиторов обратного захвата серотонина:

Сертралин внутрь 50 мг 1 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально **или**

Тианептин внутрь 12,5 мг 2—3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально **или**

Флуоксетин внутрь 20—40 мг утром, длительность терапии определяют индивидуально **или**

Циталопрам внутрь 10—20 мг утром, длительность терапии определяют индивидуально.

Терапия анксиолитиками

Симптоматические ЛС назначают в зависимости от преобладающих клинических проявлений. Анксиолитики применяют **при выраженных эмоциональных нарушениях**:

Алпразолам внутрь 0,25—0,5 мг 3 р/сут, 6—12 мес **или**

Диазепам внутрь 5—15 мг/сут в 1—3 приема, 6—12 мес **или**

Клоназепам внутрь 0,5 мг 2—3 р/сут, 6—12 мес **или**

Мебикар внутрь 0,3—0,6 мг 3 р/сут, 6—12 мес **или**

Медазепам внутрь 10 мг 1—3 р/сут, 6—12 мес **или**

Тиоридазин внутрь 10—25 мг/сут, 6—12 мес.

Терапия растительными и гомеопатическими ЛС

Данная терапия может быть эффективной **при масталгии, гиперпролактинемии, психовегетативных нарушениях**:

Зверобоя травы экстракт внутрь 1 драже 3 р/сут, 3—6 мес (при эмоционально-психическом дискомфорте) **или**

Комбинированные фитопрепараты, оказывающие дофаминергическое действие, внутрь 30 капель 2 р/сут, 3—6 мес (при масталгии, гиперпролактинемии).

Терапия агонистами дофаминовых рецепторов

Данные ЛС назначают **при гиперпролактинемии.**

ЛС выбора:

A *Бромокриптин внутрь 0,625—1,25 мг перед сном вместе с приемом пищи с последующим повышением на 0,625—1,25 мг каждые 3—4 дня до дозы 2,5—5 мг/сут (при необходимости дозу ежемесячно увеличивают на 0,625—1,25 мг до 12,5 мг/сут)* **или**

A *Хинаголид внутрь 25 мкг 1 р/сут, 3 сут; затем 50 мкг 1 р/сут, 3 сут; затем 75 мкг 1 р/сут (при необходимости дозу ежемесячно увеличивают на 75 мкг/сут до 600 мкг/сут).*

Каберголин относится к наиболее эффективным ингибиторам секреции пролактина; его назначают при неэффективности терапии бромокриптином и хинаголидом или при опухолевой ГП.

Альтернативные ЛС при ГП неопухолевой природы:

A *Каберголин внутрь 0,125 мг 2 р/нед (при необходимости доза через 1 мес увеличивается до 0,5 мг/нед, далее ежемесячно на 0,5 мг/нед до 2 мг/нед).*

В случаях легкой и у части больных со среднетяжелой патологией возможно применение растительных препаратов:

C *Сухой экстракт плодов прутняка обыкновенного 3,2—4,8 мг (40 капель или 1 табл. 1 р/день) утром в течение 3 мес (табл. не следует разжевывать).*

При ГП опухолевой природы:

A *Каберголин внутрь 0,25 мг 2 р/нед (при необходимости доза ежемесячно увеличивается на 0,5 мг/нед до 4 мг/нед).*

Терапия КПК

При всех формах ПМС в качестве патогенетической терапии применяют монофазные КПК:

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 30 мкг/75 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 3—6 мес **или**

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 30 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 3—6 мес **или**

Этинилэстрадиол/диеногест внутрь 30 мкг/2 мг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 3—6 мес ***или***
Этинилэстрадиол/ципротерон внутрь 35 мкг/2 мг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 3—6 мес.

Терапия агонистами ГнРГ и эстрогенами

При тяжелых формах ПМС применяются агонисты ГнРГ:

Бусерелин, спрей, 150 мг в каждую ноздрю 3 р/сут со 2-го дня менструального цикла, 6 мес ***или***
Гозерелин п/к в переднюю брюшную стенку 3,6 мг 1 раз в 28 сут, 6 мес ***или***
Лейпрорелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут, 6 мес ***или***
Трипторелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут, 6 мес.

Одновременно с агонистами ГнРГ на весь период лечения назначают эстрогены, позволяющие **уменьшить выраженность психовегетативных симптомов, снижение минеральной плотности костной ткани**:

Эстрадиол внутрь 2 мг 1 р/сут или гель, нанести на кожу живота либо ягодиц, 0,5—1 мг 1 р/сут или пластырь, приклеить на кожу, 0,05—0,1 мг 1 р/нед, 6 мес ***или***
Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 6 мес ***или***
Эстрогены конъюгированные внутрь 0,625 мг 1 р/сут, 6 мес.

Терапия антиэстрогенами

При циклической масталгии применяют антиэстрогены:

Тамоксифен внутрь 10 мг 1 р/сут, 3—6 мес.

Противовоспалительная терапия

При цефалгической форме ПМС в качестве симптоматической терапии назначают НПВС (за 2—3 дня до очередной менструации) или селективный агонист серотониновых ($5HT_1D/_1B$) рецепторов — золмитриптан:

Золмитриптан внутрь 2,5 мг 1 р/сут (при появлении боли), длительность терапии определяют индивидуально ***или***
Диклофенак внутрь 50—100 мг 1—2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально ***или***
Ибупрофен внутрь 200—400 мг 1—2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально ***или***
Индометацин 25—50 мг 2—3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально ***или***
Напроксен внутрь 250 мг 2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

Терапия мочегонными ЛС

При отечной форме ПМС эффективны мочегонные ЛС:

Спиронолактон внутрь 25—100 мг/сут в 1—2 приема, 3—6 мес.

Диклофенак (Вольтарен) признан врачами всех специальностей золотым стандартом НПВС [Consilium Medicum 2004; 4 (2); Reumatizam 2000; 47 (2): 29—31]. Его преимуществами перед другими ЛС данной группы являются мощная противовоспалительная и выраженная анальгезирующая активность, благоприятное соотношение ингибирующего влияния на изоформы ЦОГ, высокая эффективность по всем зарегистрированным показаниям к применению, хорошая переносимость, разнообразие лекарственных форм, длительный (с 1974 г.) опыт применения в медицинской практике и выгодное отношение стоимости/рентабельности (cost-benefit) [Reumatizam. 2000; 47 (2): 29—31].

Оценка эффективности лечения

Проводится по дневникам менструаций с ежедневной оценкой симптомов в баллах:

- 0 — симптомов нет;
- 1 — беспокоит слегка;
- 2 — беспокоит умеренно, но не нарушает повседневную жизнь;
- 3 — тяжелые симптомы, вызывающие обеспокоенность ими и/или их влиянием на повседневную жизнь.

Снижение в результате лечения интенсивности симптомов до 0—1 балла свидетельствует о правильности выбора терапии.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Левоноргестрел дает анаболический и незначительный андрогенный эффекты, это ЛС следует с осторожностью назначать пациенткам с признаками андрогенизации, метаболическими нарушениями, в частности при ожирении, а также женщинам старше 45 лет.

Ошибки и необоснованные назначения

В случаях недостаточного обследования, недиагностированных соматических и психических заболеваний *(см. «Дифференциальная диагностика»)* назначение терапии, направленной на уменьшение выраженности симптомов ПМС, не приведет к существенному улучшению состояния.

Прогноз

Прогноз благоприятный.

Литература

1. *Комарова Ю.А. Предместруальный синдром у женщин переходного возраста: Автореф. дис. … к.м.н. М., 1987.*
2. *Сметник В.П., Комарова Ю.А. Акуш. гин., 1988; 3: 35—38.*
3. *Casper R.F., Hearn H.T. Am J. Obstet. Gynecol. 1990; 162: 105—109.*
4. *Casson P., Halm P.M., van Vung D.A., Reid R.L. Am. J. Obstet. Gynecol. 1990; 162: 99—105.*
5. *Chandler M.H.H., Schuldhelsz S., Phillips B.A., Muse K.N. Pharma-cotherapy 1997; 17: 224.*
6. *Frank R.T.I. Arch Neurol Psychiatry 1931; 36: 1053—1057.*
7. *Kendler K.S., Karkowski L.M., Corey L.A., et al. Am. J. Psychiatry. 1998; 155 (9): 1234—1240.*
8. *Keye W.R. In: I.S. Fraser, R.P.S. Jansen, R.A. Lobo, M. Whitehead, editors. Estrogens and Progestogens. 1998; 387—403.*
9. *Kraemer G.R., Kraemer R.R. J. Women Health 1998; 7 (7): 893—907.*
10. *Ramcharan S., Love E.J., Pick G.H., et al. Year book of Obstet & Gynecol 1993; 530—531.*
11. *Trott A., Trott E. Del. Med. J. 1996; 68 (7): 357—363.*
12. *Ugarriza D.N., Linger S., Obrlen S. Nurse. Pract. 1998; 23 (9): 40, 45, 49—52.*

Глава 53. Фолликулярная киста яичника, киста желтого тела

Указатель описаний ЛС

Фолликулярная киста яичника (ФКЯ) и киста желтого тела (КЖТ) — функциональные доброкачественные ретенционные образования яичников, возникающие вследствие накопления жидкости в фолликуле или желтом теле.

Эпидемиология

ФКЯ и КЖТ в основном встречаются у женщин репродуктивного возраста, наиболее часто в возрасте 20—44 лет. Детальных эпидемиологических исследований не проводилось. Частота госпитализаций по поводу ФКЯ и КЖТ в США составляет 500 на 100 000 женщин ежегодно.

Классификация

Выделяют ФКЯ и КЖТ с неосложненным и осложненным течением.

Этиология и патогенез

Единая причина образования ФКЯ не определена.

Факторы, предрасполагающие к развитию ФКЯ и КЖТ:

- курение (риск образования у курящих женщин в 2 раза выше, чем у некурящих);
- хронические стрессовые ситуации;
- инфекционные заболевания (особенно вирусной этиологии, чаще нейроинфекции).

Считается, что эти и другие факторы приводят к эндогенной стимуляции яичников и, как следствие, образованию функциональных кист.

Клинические признаки и симптомы

Нередко ФКЯ и КЖТ протекают бессимптомно и выявляются лишь при гинекологическом обследовании.

Общее состояние женщины при неосложненном течении кист остается удовлетворительным, температура тела не повышается, клинический анализ крови остается без изменений.

Менструальный цикл чаще не нарушен, но могут отмечаться задержки менструаций или ациклические кровянистые выделения.

Осложнениями ФКЯ и КЖТ являются:
- разрыв кисты;
- перекрут кисты.

Чаще всего **разрыву** подвергается КЖТ, причем правого яичника. Провоцирует разрыв кисты, как правило, половой акт в период между 20-м и 26-м днем менструального цикла. Особенно высок риск у женщин с врожденным или приобретенным дефицитом факторов свертывания крови, а также у лиц, получающих антикоагулянты.

Симптомы разрыва КЖТ очень похожи на клинические проявления внематочной беременности:
- внезапная острая боль, часто сопровождающаяся головокружением или потерей сознания (при гемоперитонеуме);
- возможно развитие гиповолемии;
- повышение температуры тела и лейкоцитоз не характерны;
- при обильном кровотечении из разрыва кисты отмечается снижение гематокрита.

Факторами, провоцирующими разрыв ФКЯ, являются:
- травма;
- поднятие тяжести;
- занятие спортом;
- половой акт.

Для **разрыва ФКЯ** характерны:
- боль внизу живота (небольшое количество крови, попадающее в брюшную полость, и высокие концентрации простагландинов в содержимом кисты вызывают слабо или умеренно выраженную боль);
- симптомы раздражения брюшины;
- в отсутствие нарушений в системе гемостаза гемоперитонеум не возникает.

Клинические проявления перекрута кисты:
- сильные боли внизу живота, возникшие при физической нагрузке или половом акте;
- симптомы раздражения брюшины;
- тошнота, рвота;
- ортостатический коллапс (часто);
- повышение температуры тела;
- лейкоцитоз и повышенная СОЭ (в клиническом анализе крови).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ФКЯ и КЖТ устанавливают на основании данных гинекологического осмотра и УЗИ.

При бимануальном исследовании выявляется образование округлой формы, плотноэластичной консистенции, подвижное, безболезненное при пальпации, расположенное справа или слева от матки. ФКЯ могут быть различного диаметра, как правило, менее 8 см. Диаметр КЖТ обычно более 3 см.

Трансвагинальное УЗИ органов малого таза является надежным методом диагностики ФКЯ и КТЯ:
- при **ФКЯ** выявляют тонкостенное жидкостное образование;
- **КЖТ** определяется как жидкостное образование «сетчатой» структуры, которая может занимать как часть, так и всю полость кисты.

Рекомендуемые исследования при осложненном течении ФКЯ или КЖТ:
- бимануальное исследование;
- клинический анализ крови;
- определение уровня β-ХГ в сыворотке крови (для исключения беременности);
- трансвагинальное УЗИ органов малого таза.

Диагностические критерии осложненной кисты:
- болезненность в проекции кисты или наличие перитонеальных симптомов при пальпации живота;
- наличие болезненного образования округлой или неправильной формы, плотно- или мягкоэластичной консистенции (по данным бимануального исследования), болезненность при пальпации заднего свода влагалища и смещении шейки матки;
- свободная жидкость (кровь) в брюшной полости на фоне типичных признаков функциональной кисты (по данным трансвагинального УЗИ).

Дифференциальный диагноз

При неосложненном течении ФКЯ и КЖТ следует дифференцировать между собой и от других кист яичников (пароовариальная или эндометриоидная киста), а также от доброкачественных и злокачественных кистом яичников. Дифференциальную диагностику проводят на основании ультразвуковых признаков, характерных для кистозного образования каждого типа.

При осложнениях ФКЯ и КЖТ необходимо исключить другие заболевания, сопровождающиеся симптомами острого живота (аппендицит, воспалительные заболевания органов малого таза). При разрыве КЖТ необходимо прежде всего исключить внематочную беременность.

Клинические рекомендации

ФКЯ и КЖТ нередко исчезают без лечения.

При неосложненном течении и небольших размерах кист (менее 4 см в диаметре) в отсутствие нарушений менструального цикла возможно наблюдение в течение 3 месяцев.

При осложненном течении в остром периоде рекомендуется:

- постельный режим;
- холод на низ живота;
- в/в введение изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы.

Оперативное лечение

Показания к оперативному вмешательству (лапароскопия или лапаротомия):

- гемоперитонеум при разрыве кисты;
- перекрут кисты;
- уменьшение размеров кисты менее чем в 2 раза через 3 месяца после начала фармакотерапии.

Противовоспалительная терапия

При осложненном течении ФКЯ и КЖТ в острый период назначают НПВС:

D | *Ацеклофенак внутрь 100 мг 2—3 р/сут, 2—3 сут* ***или***

Диклофенак внутрь 100 мг 2—3 р/сут, 2—3 сут, или в/м 75 мг 2—3 р/сут, 2—3 сут, или свечи ректальные 50—100 мг 2—3 р/сут, 2—3 сут ***или***

Ибупрофен внутрь 200—600 мг 1—2 р/сут, 2—3 сут ***или***

Индометацин внутрь 25 мг 2—4 р/сут, 2—3 сут или свечи ректальные 50—100 мг 2—4 р/сут, 2—3 сут ***или***

Кетопрофен внутрь 50 мг 1—3 р/сут, 2—3 сут, или в/м 100 мг 1—3 р/сут, или свечи ректальные 100 мг 3 р/сут, 2—3 сут ***или***

Мелоксикам внутрь 7,5—15 мг 1—2 р/сут, 2—3 сут ***или***

Мефенамовая кислота внутрь 500 мг 3—4 р/сут, 2—3 сут ***или***

Напроксен внутрь 250 мг 1—3 р/сут, 2—3 сут ***или***

Пироксикам внутрь 10—20 мг 1—3 р/сут, 2—3 сут или свечи ректальные 10—20 мг 1—3 р/сут, 2—3 сут ***или***

Сулиндак внутрь 200 мг 1—2 р/сут, 2—3 сут ***или***

Теноксикам внутрь 20 мг 1—3 р/сут, 2—3 сут ***или***

Тиапрофеновая кислота внутрь 100—300 мг 1—3 р/сут, 2—3 сут ***или***

Фенилбутазон внутрь 200 мг 1—2 р/сут, 2—3 сут ***или***

Фенопрофен внутрь 200 мг 1—2 р/сут, 2—3 сут.

Гормональная терапия

После исчезновения боли и нормализации общего состояния назначают ЛС, направленные на выключение функции яичников. Как правило, 3—6-месячный курс терапии высокодозированными КПК эффективен для лечения как ФКЯ, так и КЖТ (кроме того, прием этих ЛС снижает риск возникновения таких кист в последующем):

C | *Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 30 мкг/75 мкг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, 3—6 мес* ***или***

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 30 мкг/150 мкг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, 3—6 мес ***или***

Этинилэстрадиол/левоноргестрел внутрь 50 мкг/250 мкг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, 3—6 мес ***или***
Этинилэстрадиол/норгестимат внутрь 35 мкг/250мкг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, 3—6 мес ***или***
Этинилэстрадиол/норэтистерон внутрь 50 мкг/1 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, 3—6 мес ***или***
Этинилэстрадиол/ципротерон внутрь 35 мкг/2 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, 3—6 мес.

При КЖТ эффективно применение гестагенов:

D *Дидрогестерон внутрь 10—20 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, 3—6 мес* ***или***
Левоноргестрел внутрь 30 мкг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, 3—6 мес ***или***
Линестренол внутрь 500 мкг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, 3—6 мес ***или***
Норэтистерон внутрь 5 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, 3—6 мес.

При тяжелом течении, не требующем оперативного вмешательства, частых рецидивах кист показано назначение ЛС, обладающих антигонадотропным действием:

D *Бусерелин, спрей, 150 мкг в каждую ноздрю 3 р/сут со 2—4-го дня менструального цикла, 3—6 мес* ***или***
Гестринон внутрь 2,5 мг 2 р/нед непрерывно со 2—4-го дня менструального цикла, 6—8 мес ***или***
Гозерелин п/к в переднюю брюшную стенку 3,6 мг 1 раз в 28 сут со 2—4-го дня менструального цикла, 3—6 мес ***или***
Даназол внутрь 100—200 мг 1 р/сут непрерывно со 2—4-го дня менструального цикла, 6—8 мес ***или***
Лейпрорелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут со 2—4-го дня менструального цикла, 3—6 мес ***или***
Трипторелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут со 2—4-го дня менструального цикла, 3—6 мес.

При неосложненных кистах диаметром более 4 см, нарушениях менструального цикла (задержки менструаций или ациклические кровянистые выделения) назначают КПК или гестагены по схемам, приведенным выше (длительность лечения обычно составляет 3 месяца).

Оценка эффективности лечения

Оценка эффективности лечения кисты в остром периоде основана на динамике болевого синдрома, а в последующем определяется динамикой размеров кисты по данным бимануального исследования и УЗИ органов малого таза. Для оценки эффективности терапии необходимо проводить УЗИ органов малого таза в первую фазу менструального цикла ежемесячно в течение 3 месяцев.

При рецидивирующем осложненном течении ФКЯ и КЖТ в отсутствие эффекта от проводимой фармакотерапии показано выполнение лапароскопии для исключения эндометриоза, воспалительных заболеваний, способствующих постоянной эндогенной стимуляции яичников.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочными эффектами в случае применения **НПВС** являются тошнота, рвота, анорексия, метеоризм, запоры, диарея, редко эрозивно-язвенные поражения желудка и кишечника. Возможно возникновение головокружения, головной боли и бессонницы.

На фоне приема **КПК** могут отмечаться тошнота, рвота, субфебрилитет, нарушение функции печени, болезненность и увеличение молочных желез, головные боли, гиперпигментация кожи, ухудшение переносимости контактных линз, отечность, депрессия, изменение либидо, гиперкоагуляция.

При использовании **гестагенов** нередко отмечаются тошнота, рвота, вздутие живота, увеличение молочных желез, отечность, депрессия, головные боли. При длительном использовании гестагенов с андрогенной активностью (левоноргестрел, норэтистерон) возможно усиление роста волос на теле, угревая сыпь, повышенная жирность кожи.

На фоне применения **агонистов ГнРГ** возникает медикаментозная менопауза: отсутствуют менструации, появляются приливы, повышенная потливость, изменяется либидо, возможны головные боли, депрессия, сухость влагалища.

На фоне применения **ЛС с антигонадотропным действием** возможны отсутствие менструаций, приливы, повышенная потливость, изменение либидо, головные боли, депрессия, увеличение массы тела, отечность, угревая сыпь, усиленный рост волос на теле и повышенная жирность кожи.

Ошибки и необоснованные назначения

При осложненных ФКЯ предпочтительнее назначение парентеральных форм НПВС.

Лечение рецидивирующих осложненных кист яичников следует начинать с КПК и лишь при неэффективности этих средств применять ЛС с антигонадотропным действием и агонисты ГнРГ.

Прогноз

Прогноз благоприятный. При неосложненном течении как ФКЯ, так и КЖТ исчезает через 4—8 недель, при осложненном течении — через 2—3 месяца приема КПК.

Своевременная и адекватная терапия ФКЯ в остром периоде, как правило, способствует быстрому исчезновению болей (в течение нескольких часов или 1–2 суток).

Литература

1. *Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. 3-е изд., стереотип. М.: Медицинское информационное агентство, 2002.*
2. *Grimes D.A., Hughes J.M. Use of multiphasic oral contraceptives and hospitalization of women with functional ovarian cysts in the United States. Obstet. Gynecol. 1989; 73: 1037—1039.*
3. *Hallatt J.G., Steel C.H., Snyder M. Ruptured corpus luteum with hemoperitoneum: a study of 173 surgical cases. Am. J. Obstet. Gynecol. 1983; 139: 6.*
4. *Holt V.L., Daling J.R., McKnight B., et al. Functional ovarian cysts in relation to use of monophasic and triphasic oral contraceptives. Obstet. Gynecol. 1992; 79: 529—533.*

Глава 54. Урогенитальные расстройства в климактерическом периоде

Указатель описаний ЛС

Урогенитальные расстройства (УГР) в климактерическом периоде — симптомокомплекс вторичных осложнений, связанных с развитием атрофических и дистрофических процессов в эстрогенозависимых тканях и структурах нижней трети мочеполового тракта: мочевом пузыре, мочеиспускательном канале (уретре), влагалище, связочном аппарате малого таза и мышцах тазового дна.

Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) — состояние, характеризующееся непроизвольными сокращениями детрузора во время его заполнения, которые могут быть как спонтанными, так и спровоцированными.

Императивный позыв к мочеиспусканию — появление сильного, неожиданно возникшего позыва к мочеиспусканию, который в случае невозможности его реализации приводит к недержанию мочи (императивное, или ургентное, недержание мочи).

Истинное недержание мочи (НМ) при напряжении (так называемое стрессовое недержание мочи[1]) — непроизвольная потеря мочи, связанная с физическим напряжением, объективно доказуемая и вызывающая социальные или гигиенические проблемы.

Эпидемиология

УГР встречаются у 30% женщин, достигших возраста 55 лет, и у 75% женщин, достигших возраста 70 лет. 70% женщин с ГАМП отмечают наличие взаимосвязи между появлением УГР и наступлением климактерического периода.

[1] В последнее время данный термин стал широко использоваться в периодической медицинской литературе, что связано с заимствованием из англоязычной литературы термина stress incontinence. Однако с точки зрения патофизиологии термин «стрессовое недержание мочи» является безграмотным, т.к. в данном случае речь идет не о стрессе (стресс: англ. stress, напряжение, стресс — состояние напряжения реактивности организма, возникающее у человека при действии чрезвычайных или патологических раздражителей и проявляющееся адаптационным синдромом [Энциклопедический словарь медицинских терминов: В 3 тт. М.: Советская энциклопедия, 1984; 3: 156]), а всего лишь о физическом напряжении, возникающем при кашле, смехе и т.п. *(Примеч. ред.)*

К специфическим **факторам риска развития УГР** в климактерическом периоде относятся:

- дефицит эстрогенов;
- наследственная предрасположенность (при различных видах НМ).

Классификация

Единой классификации УГР не существует. По **степени тяжести** выделяют:

- УГР легкого течения;
- УГР среднетяжелого течения;
- тяжелые УГР.

Этиология и патогенез

В основе развития УГР в климактерическом периоде лежит дефицит половых гормонов и прежде всего эстрогенов.

Доказано, что рецепторы к эстрогенам, андрогенам и прогестерону имеются практически во всех структурах урогенитального тракта, таких как:

- нижняя треть мочеточников;
- мочевой пузырь;
- мышечный слой сосудистых сплетений мочеиспускательного канала и уротелий;
- матка;
- мышцы и эпителий влагалища;
- сосуды влагалища;
- мышцы тазового дна и связочный аппарат малого таза.

Распределение их не везде одинаково, а плотность значительно ниже, чем в эндометрии.

Одновременное развитие атрофических процессов, связанных с прогрессирующим дефицитом эстрогенов в этих тканях, обусловливает столь частое сочетание симптомов атрофии влагалища (АВ) и цистоуретрита у большинства пациенток.

Основные звенья патогенеза УГР:

- нарушение пролиферации эпителия влагалища и мочеиспускательного канала, уменьшение синтеза гликогена, изменение характера влагалищного секрета (исчезновение *Lactobacillus*, повышение pH), возможное присоединение вторичной инфекции;
- нарушение кровоснабжения стенки мочевого пузыря, мочеиспускательного канала, стенки влагалища, развитие ишемии детрузора, мочеиспускательного канала, влагалища, уменьшение транссудации;
- нарушения синтеза и обмена коллагена в связочном аппарате малого таза, деструктивные изменения в нем, потеря эластичности, ломкость. Как следствие — опущение стенок влагалища и нарушение подвижности и положения мочеиспускательного канала, развитие НМ при напряжении;
- уменьшение количества α- и β-адренорецепторов в мочеиспускательном канале, шейке и дне мочевого пузыря;
- изменение чувствительности мускариновых рецепторов к ацетилхолину, снижение чувствительности миофибрил к норадреналину, уменьшение объема мышечной массы и сократительной активности миофибрилл, их атрофия.

Сочетание указанных изменений приводит к развитию симптомов АВ, цистоуретрита, НМ при напряжении и ГАМП.

Клинические признаки и симптомы

В клинической картине УГР в климактерическом периоде выделяют:

- симптомы, связанные с АВ;
- расстройства мочеиспускания.

Симптомы, связанные с АВ:

- сухость, зуд, жжение во влагалище;
- диспареуния (болезненность при половом акте);
- рецидивирующие выделения из влагалища;
- контактные кровянистые выделения;
- опущение передней и задней стенок влагалища.

Расстройства мочеиспускания включают:

- поллакиурию (мочеиспускание более 6 раз в сутки);
- никтурию (преобладание ночного диуреза над дневным);
- цисталгию (частые, болезненные мочеиспускания в отсутствие объективных признаков поражения мочевого пузыря);

Таблица 54.1. Индекс состояния влагалища

ИСВ	Эластичность	Транссудат	pH	Состояние	Влажность эпителия
1 балл — высшая степень атрофии	Отсутствует	Отсутствует	Более 6,1	Петехии, кровоточивость	Выраженная сухость, поверхность воспалена
2 балла — выраженная атрофия	Слабая	Скудный поверхностный, желтый	5,6—6	Кровоточивость при контакте	Выраженная сухость, поверхность не воспалена
3 балла — умеренная атрофия	Средняя	Поверхностный, белый	5,1—5,5	Кровоточивость при соскабливании	Минимальная
4 балла — незначительная атрофия	Хорошая	Умеренный, белый	4,7—5	Нерыхлый, тонкий эпителий	Умеренная
5 баллов — норма	Отличная	Достаточный белый	Менее 4,6	Нормальный эпителий	Нормальная

- НМ при напряжении;
- императивные позывы к мочеиспусканию;
- императивное НМ.

Характерные симптомы ГАМП:
- поллакиурия;
- никтурия;
- императивные позывы к мочеиспусканию и/или императивное НМ.

У 78% пациенток симптомы АВ сочетаются с расстройствами мочеиспускания.

При **легкой степени УГР** симптомы АВ сочетаются с поллакиурией, никтурией, цисталгией.

К **УГР средней степени тяжести** относятся состояния, при которых сочетаются симптомы АВ, цистоуретрита и истинного НМ при напряжении.

Тяжелая степень УГР характеризуется сочетанием симптомов АВ, цистоуретрита, истинного НМ при напряжении и/или императивного НМ.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

В диагностике АВ помимо характерных клинических симптомов важное значение имеют:
- pH влагалищного содержимого, равное 6—7;
- истончение слизистой оболочки влагалища с неравномерной окраской раствором Люголя, обширная капиллярная сеть в подслизистой основе (по данным кольпоскопии);
- индекс состояния влагалища (ИСВ) **(табл. 54.1)**.

При диагностике нарушений мочеиспускания используют:
- 5-балльную шкалу D. Barlow (для определения интенсивности поллакиурии, никтурии, цисталгии):
  - 1 балл — минимальные нарушения, не влияющие на повседневную жизнь;
  - 2 балла — дискомфорт, периодически влияющий на повседневную жизнь;
  - 3 балла — умеренные нарушения;
  - 4 балла — выраженные нарушения;
  - 5 баллов — крайне выраженные нарушения;
- дневники мочеиспускания (оценивают частоту поллакиурии, никтурии, подтекание мочи при напряжении или императивных позывах к мочеиспусканию);
- комплексное уродинамическое исследование (оценивается физиологический

и цистометрический объем мочевого пузыря, максимальная скорость потока мочи, максимальное давление в мочеиспускательном канале, индекс сопротивления мочеиспускательного канала, наличие или отсутствие внезапных подъемов давления мочеиспускательного канала и детрузора).

Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить дифференциальную диагностику УГР со следующими заболеваниями и состояниями:

- неспецифическими и специфическими вагинитами;
- бактериальными циститами, бактериурией;
- внутрипузырной обструкцией, вызванной органическими причинами;
- заболеваниями, приводящими к нарушению иннервации мочевого пузыря:
  - — сахарный диабет;
  - — энцефалопатии различной этиологии;
  - — заболевания позвоночного столба и спинного мозга;
  - — болезнь Альцгеймера;
  - — болезнь Паркинсона;
  - — нарушения мозгового кровообращения.

Клинические рекомендации

Выбор схемы лечения зависит от преобладания тех или иных клинических проявлений и их сочетания с различными видами НМ.

ЗГТ является основой лечения УГР. Схемы лечения подбирают индивидуально, с учетом показаний и противопоказаний, стадии климактерического периода, типа наступления менопаузы (хирургическая или естественная).

Комплексное лечение различных расстройств мочеиспускания помимо ЗГТ включает применение различных ЛС, оказывающих селективное действие на М-холино- и α-адренорецепторы мочеполового тракта.

Заместительная гормональная терапия

Продолжительность системной ЗГТ при УГР составляет 5—7 лет.

Основные принципы ЗГТ:

- используются лишь натуральные эстрогены и их аналоги. Доза эстрогенов небольшая и соответствует таковой в ранней и средней фазе пролиферации у молодых женщин;
- обязательное сочетание эстрогенов с прогестагенами (при сохраненной матке) предотвращает развитие гиперплазии эндометрия;
- все женщины должны быть информированы о возможном влиянии кратковременного и длительного дефицита эстрогенов на организм. Следует также информировать женщин о положительном влиянии ЗГТ, противопоказаниях и побочных эффектах ЗГТ;
- для обеспечения оптимального клинического эффекта с минимальными побочными реакциями крайне важно определить наиболее приемлемые оптимальные дозы, типы и пути введения гормональных ЛС.

Существуют **3 основные режима ЗГТ**:

- монотерапия эстрогенами или гестагенами;
- комбинированная терапия (эстроген-гестагенные ЛС) в циклическом режиме;
- комбинированная терапия (эстроген-гестагенные ЛС) в монофазном непрерывном режиме.

В дополнение или как альтернатива системной ЗГТ может проводиться **местная терапия эстрогенами**:

Эстриол, крем или свечи, во влагалище 0,25—1 мг через сутки, 3 мес, затем 2 р/нед постоянно.

Противопоказаний к местной терапии эстрогенами нет, данное лечение при необходимости может проводиться пожизненно.

Терапия ЛС, напрямую влияющими на функциональное состояние мочевого пузыря и мочеиспускательного канала

М-холинолитики дают спазмолитический эффект, нормализуют тонус мочево-

го пузыря и мочеиспускательного канала, применяются при симптомах ГАМП. Длительность лечения устанавливают индивидуально:

Оксибутинин внутрь до еды 5 мг 1—3 р/сут, 1—12 мес ***или***
Толтеродин внутрь 2 мг 2 р/сут, 1—12 мес ***или***
Троспия хлорид внутрь 5—15 мг/сут в 2—3 приема, 1—12 мес.

α_1-адреноблокаторы показаны при инфравезикальной обструкции и нестабильности мочеиспускательного канала:

Тамсулозин внутрь после завтрака 0,4 мг 1 р/сут, 1—12 мес ***или***
Теразозин внутрь перед сном 1—10 мг[1] *1 р/сут, 1—12 мес.*

α_1-адреномиметики повышают тонус мочеиспускательного канала и шейки мочевого пузыря, применяются для лечения НМ при напряжении:

Мидодрин внутрь 2,5 мг 2 р/сут, 1—2 мес.

М-, Н-холиномиметики повышают тонус мочевого пузыря, назначаются при гипо- и атонии детрузора:

Дистигмина бромид внутрь за 30 мин до завтрака 5—10 мг 1 р/сут, длительность лечения определяют индивидуально.

[1] Терапию теразозином начинают с дозы 1 мг/сут, при необходимости ее постепенно повышают. *(Примеч. ред.)*

Другие ЛС, применяемые в комплексной терапии урогенитальных расстройств

В комплексной терапии различных видов НМ применяют также **ЛС, улучшающие микроциркуляцию, ноотропные ЛС, антидепрессанты** и **НПВС** (при симптомах ГАМП, особенно в сочетании с АВ):

Пентоксифиллин внутрь 100—400 мг 2—3 р/сут, 1—3 мес

±

Пирацетам внутрь 400—800 мг 3 р/сут, 1—3 мес

±

Сертралин внутрь 50 мг 1 р/сут, 1—3 мес ***или***
Тианептин внутрь 12,5 мг 2—3 р/сут, 1—3 мес ***или***
Флуоксетин внутрь утром 20—40 мг/сут, 1—3 мес ***или***
Циталопрам внутрь 10—20 мг 1 р/сут, 1—3 мес

±

Диклофенак натрия внутрь, начальная доза 50—100 мг/сут за 1—2 приема ***или***
Ибупрофен внутрь 200—400 мг 1—2 р/сут, 1—3 мес ***или***
Индометацин внутрь по 25—50 мг 2—3 р/сут, 1—3 мес ***или***
Напроксен внутрь 250 мг 2 р/сут, 1—3 мес.

Согласно результатам мета-анализа почти 300 рандомизированных и обсервационных исследований, применение низких доз диклофенака не ассоциируется с повышенным риском диспепсии [Arthritis Rheum. 2003 Aug 15; 49 (4): 508—518]. Результаты другого мета-анализа свидетельствуют, что по показателю желудочно-кишечной безопасности диклофенак в дозах, оказывающих противовоспалительный эффект, уступает только низким (анальгезирующим) дозам ибупрофена [Br ed J. 1996; 312: 1563—1566]. Частота язвенных осложнений при длительном (более 6 месяцев) лечении диклофенаком не отличалась от таковой при лечении селективным ингибитором ЦОГ-2 целекоксибом [Age and Ageing. 2004; 33: 100—104]. При применении диклофенака в отличие от селективных ингибиторов ЦОГ-2 не выявлено повышенного риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений и кардиоваскулярной смертности.

Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения оценивают по динамике клинических проявлений и данных обследования (через 3 месяца):

- дневник мочеиспускания;
- количество баллов по шкале D. Barlow;
- ИСВ;
- кольпоскопическое исследование;
- комплексное уродинамическое исследование (через 3 и 6 месяцев лечения).

Побочные эффекты лечения

Зависят от вида применяемых ЛС и относятся к побочным действиям каждого конкретного ЛС.

Побочные эффекты конкретных ЛС подробно описаны в I разделе этой книги.

Ошибки и необоснованные назначения

Неправильная оценка причин заболевания, недооценка роли дефицита эстрогенов приводят к неэффективности лечения и рецидиву всех симптомов УГР.

Прогноз

При правильном подборе терапии прогноз благоприятный.

Литература

1. *Балан В.Е. Урогенитальные расстройства в климактерии (клиника, диагностика, заместительная гормонотерапия): Автореф. дис. ... д.м.н. М., 1998.*
2. *Гаджиева З.К. Функциональное состояние нижних мочевых путей и медикаментозная коррекция нарушений мочеиспускания у женщин в климактерии: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2001.*
3. *Зайдиева Я.З. Гормонопрофилактика и коррекция системных нарушений у женщин в перименопаузе: Автореф. дис. ... д.м.н. М., 1997.*
4. *Bachman G.A. Maturitas 1995; 22 (Suppl.): 155.*
5. *Barlow D.H. Towards better recognition of urogenital aging. Swizerland 1995.*
6. *Steers W.D. Overactive bladder (OAB): What We Thought We Knew and What We Know Today. Europ. Urology. Supp. 2002; 1 (4): 3—10.*

Глава 55. Гине

Глава 55. Гинекологические заболевания

Инфекционно-воспалительные заболевания половых органов занимают ведущее место в структуре гинекологической заболеваемости (60—65%). Скачкообразный рост заболеваемости в России за последние годы связан с увеличением миграции населения, урбанизацией, повышением сексуальной активности населения, проведением синдромальной терапии без этиологической диагностики, самолечением.

Подавляющее большинство больных с генитальными инфекциями — женщины репродуктивного периода, причем три четверти из них — в возрасте от 15 до 25 лет.

На сегодняшний день инфекционные заболевания женских половых органов отличаются смешанной этиологией, стертой или бессимптомной клинической картиной, высокой частотой микстинфекций и склонностью к рецидивированию.

Осложнения, связанные с инфекциями половых органов, многочисленны и разнообразны, среди них: бесплодие, фоновые и предраковые заболевания шейки матки, внематочная беременность, хроническая тазовая боль, инфекционные осложнения после оперативных вмешательств.

Знание эпидемиологии, патогенеза, клинической картины и методов лабораторной диагностики инфекционно-воспалительных заболеваний способствует их своевременному выявлению, эффективному лечению и профилактике осложнений.

Бактериальный вагиноз

Указатель описаний ЛС

Бактериальный вагиноз (БВ) — общий инфекционный невоспалительный синдром, связанный с дисбиозом влагалищного биотопа, характеризующийся чрезмерно высокой концентрацией облигатно- и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов и резким снижением или отсутствием *Lactobacillus* spp. в отделяемом влагалища.

Эпидемиология

Инфекционные поражения влагалища относятся к числу наиболее распространенных гинекологических заболеваний. Среди них одно из ведущих мест принадлежит БВ. По данным различных авторов, на долю БВ приходится от $^1/_3$ до $^1/_2$ всех вульвовагинальных инфекций.

Классификация

Различают **2 клинические формы заболевания**:

- бессимптомное течение;
- клинически проявляющееся заболевание.

Этиология и патогенез

Микрофлора влагалища здоровых женщин репродуктивного возраста включает в себя грамположительные, грамотрицательные аэробные, факультативно-анаэробные и облигатно-анаэробные микроорганизмы. При этом в микробиоценозе преобладают *Lactobacillus* spp., продуцирующие H_2O_2, на долю которых приходится 95—98% всей микрофлоры влагалища.

Известно, что в норме влагалищное содержимое имеет кислую реакцию (pH 3,8—4,5), что объясняется наличием молочной кислоты, образующейся в результате расщепления гликогена эпителия влагалища в процессе жизнедеятельности *Lactobacillus* spp. Такое значение pH препятствует чрезмерному росту других микроорганизмов, которые входят в микробиоценоз влагалища.

БВ можно рассматривать как синдром с полимикробной этиологией.

Основная роль в возникновении этого заболевания отводится нарушениям микробиоценоза влагалища, которые возникают в ответ на воздействие различных неблагоприятных факторов:

- гормональные сдвиги (нарушения менструального цикла по типу олигоменореи, недостаточность лютеиновой фазы, эстрогендефицитные состояния);
- применение антибиотиков;
- снижение иммунной реактивности организма;
- воспалительные заболевания органов малого таза;
- патология шейки матки и др.

В результате воздействия этих факторов количество *Lactobacillus* spp. резко уменьшается (вплоть до полного исчезновения), во влагалищном отделяемом начинает преобладать *Gardnerella vaginalis*. При изменении pH влагалищного отделяемого (за счет уменьшения количества *Lactobacillus* spp. и увеличения количества *G. vaginalis*) создаются условия для размножения во влагалище анаэробов (*Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Fusobacteium* spp., *Mobiluncus* spp.). Анаэробы, в свою очередь, декарбоксилируют аминокислоты, увеличивая тем самым концентрацию аминов во влагалищном секрете, которые также способствуют увеличению pH и придают влагалищным выделениям неприятный запах.

Клинические признаки и симптомы

Основное клиническое проявление БВ — обильные выделения из половых путей белого или серого цвета (бели) с неприятным запахом, который может усиливаться/появляться после полового акта или во время менструации. Количество белей варьирует от умеренного до весьма обильного.

Длительность существования этих выделений может исчисляться годами. При прогрессирующем течении выделения приобретают желтовато-зеленоватую окраску, становятся более густыми, пенящимися, слегка тягучими и липкими, равномерно распределяются по стенкам влагалища.

Такие клинические проявления, как зуд, дизурия, диспареуния, встречаются реже или могут отсутствовать.

БВ с клиническими проявлениями часто сочетается с доброкачественными новообразованиями шейки матки и характеризуется рецидивирующим течением.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностические критерии БВ:

- гомогенные выделения из половых путей;
- обнаружение в мазках, окрашенных по Граму, «ключевых» клеток (эпителиальные клетки влагалища, покрытые бактериями);
- положительный аминотест (появление запаха тухлой рыбы после добавления к влагалищному отделяемому 10% раствора KOH);
- pH влагалищного содержимого более 4,5.

Диагноз БВ является достоверным при наличии трех из вышеперечисленных критериев.

Дифференциальный диагноз

Следует проводить дифференциальную диагностику БВ со следующими заболеваниями:

- неспецифическими вагинитами;
- урогенитальным кандидозом;
- трихомониазом;
- гонореей;
- атрофическим вагинитом (вагинальная атрофия) и др.

Клинические рекомендации

Основные задачи фармакотерапии БВ:

- ликвидация условно-патогенных микроорганизмов и анаэробов;
- восстановление нормального микробиоценоза влагалища;

- предупреждение развития суперинфекции (грибы, энтеробактерии и др.).

Бактериальный вагиноз у небеременных женщин

Антимикробная терапия

Для ликвидации условно-патогенных микроорганизмов и анаэробов можно назначать как ЛС для местного применения, так и системные противомикробные ЛС:

Клиндамицин во влагалище 100 мг (1 свеча) на ночь, 3 сут, или 5 г 2% крема на ночь, 6 сут, или внутрь 300 мг 2 р/сут, 7 сут **или**

Метронидазол во влагалище 1 свеча 2 р/сут, 5 сут, или 5 г 0,75% геля на ночь, 5 сут, или внутрь 500 мг 2 р/сут, 7 сут **или**

Метронидазол/миконазол во влагалище 1 табл. на ночь, 10 сут **или**

Нифурател/нистатин во влагалище 1 свеча на ночь, 8 сут **или**

Орнидазол внутрь 500 мг 2 р/сут, 7 сут **или**

Тернидазол/неомицин/нистатин/преднизолон во влагалище 1 табл. на ночь, 6—12 сут **или**

Тинидазол внутрь 2 г, однократно.

В случае подозрения на смешанную инфекцию до идентификации возбудителя целесообразно местно применять антисептические средства:

Повидон-йод во влагалище 1 свеча 0,2 г 2 р/сут, 7 дней или 1 свеча 1 р/сут, 14 дней **или**

Хлоргексидин во влагалище 1 свеча 0,016 г 2 р/сут, 7—10 дней.

Нормализация микрофлоры влагалища

ЛС, нормализующие микрофлору влагалища, назначают после окончания курса антибактериальной терапии:

Бифидобактерии бифидум во влагалище 1 свеча на ночь, 10 сут **или**

Лактобактерии ацидофильные во влагалище 1 свеча на ночь, 10 сут.

Бактериальный вагиноз и беременность

Особенности лечения БВ при беременности описаны в соответствующей главе.

См. главу «Особенности течения беременности при инфекционных заболеваниях, протекающих с поражением половых органов», подглаву «Урогенитальный вагиноз и беременность».

Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения оценивают через 7—14 суток после окончания фармакотерапии по следующим критериям:

- отсутствие клинических проявлений;
- отрицательные результаты лабораторных исследований (см. *«Диагноз и рекомендуемые клинические исследования»*).

Осложнения и побочные эффекты лечения

Применение **метронидазола** может приводить к появлению диспепсии, тошноты, рвоты, болей в эпигастральной области.

Побочным эффектом применения **клиндамицина** может быть диарея.

Ошибки и необоснованные назначения

Необоснованны следующие подходы:

- одновременное назначение противомикробных ЛС для местного и системного применения;
- применение в качестве монотерапии ЛС, нормализирующих микрофлору;
- применение комбинированного ЛС неомицин/полимиксин B/нистатин (неэффективен в отношении анаэробного компонента микрофлоры влагалища).

Прогноз

Прогноз благоприятный.

Литература

1. *Анкирская А.С. Бактериальный вагиноз. Акуш. гин., 1995; 6: 13—16.*
2. *Байрамова Г.Р. Клинические особенности и эффективность различных методов терапии бактериального вагиноза: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 1996.*
3. *Коршунов В.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А. и др. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбиозах. М., 1999.*
4. *Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология. Пер. с англ. М.: Медицина, 1991; 1: 656.*
5. *Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Студеная Л.Б. Вагиниты. Вестн. акуш. гин., 1992; 4: 35—43.*
6. *Муравьева В.В. Микробиологическая диагностика бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 1997.*
7. *Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Этиопатогенез, диагностика и современные направления в лечении бактериального вагиноза. Рус. мед. журн., 2002; 18: 795—797.*
8. *Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A., et al. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. Am. J. Med. 1983; 1: 14—22.*
9. *Boeke A.J., Dekker J.H., et al. Effect of lactic acid suppositories compared with oral metronidazole and placebo in bacterial vaginosis: a randomised clinical trial. Genitourin. Med. 1993; 5: 388—392.*



Макмирор Комплекс — препарат выбора для рациональной терапии инфекционных вульвовагинитов[1]

Проблема совершенствования медицинской помощи женщинам с нарушениями в репродуктивной системе, вызванными генитальной инфекцией, является важнейшей медицинской проблемой, актуальность которой обусловлена высоким уровнем и постоянным ростом заболеваемости, хроническим течением инфекционного процесса и большой частотой рецидивов.

Высокий процент рецидивов обусловлен тем обстоятельством, что проводимая антибиотикотерапия, ликвидируя патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, одновременно угнетает и препятствует росту и быстрому восстановлению нормальной микрофлоры влагалища.

Широкое использование различных новейших антибиотиков способствовало увеличению частоты развития дисбактериоза влагалища и различных дисбиотических состояний как осложнений этой терапии. В свою очередь, развитие дисбактериоза приводит к уменьшению количества лакто- и бифидобактерий, снижению кислотности влагалищной среды, нарушению физиологических механизмов защиты и как результат — к резкому увеличению числа рецидивов заболеваний.

В то же время защитная роль физиологической микрофлоры влагалища (и в первую очередь лактобацилл) в профилактике инфекционных заболеваний и их рецидивов чрезвычайно велика.

Поэтому препарат выбора для рациональной терапии инфекционных вульвовагинитов, имеющих смешанную бактериально-грибково-трихомонадную этиологию, должен:

- обладать широким спектром антимикробного действия (включая грамположительные и грамотрицательные бактерии, различные грибы рода *Candida* и влагалищные трихомонады);
- способствовать нормализации влагалищного микробиоценоза (для этого препарат не должен подавлять нормальную микрофлору влагалища: лактобактерии, бифидобактерии);
- быть удобным в применении и иметь короткий курс лечения (не более 7—8 дней), что позволяет больным легко соблюдать предписанную врачом схему;
- как результат вышеперечисленного — лечение препаратом выбора должно давать минимальный процент рецидивов.

Этим требованиям полностью соответствуют препараты **Макмирор** и **Макмирор Комплекс**, что было показано в сравнительном исследовании, в котором было изучено влияние различных схем терапии вульвовагинитов смешанной этиологии на состояние микробиоценоза влагалища у женщин. Лечение 178 женщин основной группы проводили препаратами Макмирор и Макмирор Комплекс, а 52 женщины контрольной группы получали тинидазол и свечи с нистатином. Было показано, что применение препаратов Макмирор и Макмирор Комплекс приводит не только к быстрому клиническому и бактериологическому излечению, но и создает условия для восстановления нормоценоза влагалища и нормального уровня кислотности влагалищной среды **(табл. 1)**. В отличие от этого использование схемы с тинидазолом и нистатином позволяет добиться клинического излечения больных, но после окончания лечения биотоп влагалища у таких женщин продолжает ос-

[1] Полностью результаты клинического исследования опубликованы в статье: Серов В.Н., Шаповаленко С.А. Микробиоценоз влагалища и инфекционные вульвовагиниты: выбор препарата для рациональной терапии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2004; 3 (4): 20—24.

таваться нарушенным, и для его восстановления требуется реабилитационное лечение эубиотиками **(табл. 2)**.

Быстрое восстановление уровня лактобактерий на фоне лечения препаратом Макмирор Комплекс и после него объясняется тем обстоятельством, что компоненты, входящие в препарат (нифуратель и нистатин), в отличие от антибиотиков, входящих в другие аналогичные препараты, не обладают угнетающим действием на лактобактерии. Поэтому после подавления патогенных *(Trichomonas v.)* и условно-патогенных микроорганизмов (*Gardnerella v., Candida alb.* и др.) освобождается биологическое пространство для роста лактофлоры и таким образом создаются условия и предпосылки для быстрого восстановления нормофлоры и микробиоценоза влагалища.

Таким образом, лечение больных с вульвовагинитами смешанной бактериально-грибково-трихомонадной этиологии препаратами Макмирор и Макмирор Комплекс, в отличие от комбинированной терапии тинидазолом и нистатином, не только приводит к исчезновению возбудителя заболевания и клиническому выздоровлению, но и создает условия для востановления нормоценоза влагалищной среды, о чем свидетельствует восстановление до нормальных значений концентрации лактобактерий и PH вагинального содержимого.

При этом создаются условия для разрыва порочного круга перехода бактериальной или протозойной инфекции в микоз и обратно с возможным изменением физиологической флоры. Подобное состояние возникает при применении противобактериальных или трихомонацидных препаратов.

Применение препаратов Макмирор и Макмирор Комплекс не требует проведения дополнительных реабилитационных курсов эубиотиками и обеспечивает низкий процент рецидивов заболевания.

Заключение

Препараты Макмирор и Макмирор Комплекс в отличие от других аналогичных не содержат антибиотиков, угнетающих физиологическую флору, и не усугубляют

Таблица 1. Содержание лактобактерий (в КОЕ/мл) и pH влагалищной среды у больных основной группы до лечения и после лечения препаратом Макмирор и Макмирор Комплекс

	Норма (по Klebanoff S.J., 1991; Кира Е.Ф., 1995)	До лечения	После лечения (на 10-й день)	Через 1 месяц после окончания лечения
Лактобактерии	$8{,}4 \times 10^6$	$3{,}6 \times 10^3$	$5{,}7 \times 10^5$	$7{,}8 \times 10^6$
pH вагинального содержимого	4—4,5	5,49 ± 0,03	4,64 ± 0,02*	4,34 ± 0,02*

* $p < 0{,}05$ по сравнению с показателем до лечения

Таблица 2. Содержание лактобактерий (в КОЕ/мл) и pH влагалищной среды у больных контрольной группы до лечения и после лечения тинидазолом и нистатином

	Норма (по Klebanoff S.J., 1991; Кира Е.Ф., 1995)	До лечения	После лечения (на 10-й день)	Через 1 месяц после окончания лечения
Лактобактерии	$8{,}4 \times 10^6$	$4{,}1 \times 10^3$	$3{,}8 \times 10^3$	4×10^3
pH вагинального содержимого	4—4,5	5,46 ± 0,02	5,48 ± 0,03	5,47 ± 0,03

дисбиоз влагалища. При их применении по мере подавления патогенной и условно-патогенной флоры наблюдается рост лактобактерий и восстановление нормоценоза влагалища и нормального уровня кислотности влагалищной среды. Поэтому после курса лечения этими препаратами не требуется дополнительного проведения реабилитационной терапии эубиотиками для восстановления нормальной микрофлоры. Быстрое и полноценное включение физиологического защитного механизма (кислая среда и колонизационная резистентность влагалища) обусловливает быстрое излечение и низкий процент рецидивов заболевания.

Урогенитальный кандидоз

Указатель описаний ЛС

Урогенитальный кандидоз (УК) — инфекционное поражение кожи и слизистых оболочек органов мочеполовой системы, вызванное грибами рода *Candida*.

Эпидемиология

УК — одно из наиболее часто встречающихся заболеваний, с которыми приходится сталкиваться в своей практике акушерам и гинекологам. Вульвовагиниты, обусловленные грибковой инфекцией, занимают, по данным различных авторов, от 30 до 40% в структуре инфекционных поражений наружных половых органов (вульвы) и влагалища, и число их неуклонно продолжает расти.

Факторы риска развития УК:
- физиологические:
  - — беременность;
- механические:
  - — применение внутриматочных средств (ВМС), особенно длительное;
  - — первый половой контакт;
  - — тесное синтетическое нижнее белье;
- эндокринные:
  - — сахарный диабет;
  - — патология щитовидной железы;
- ятрогенные:
  - — применение антибиотиков, ГКС, ЛС, оказывающих иммуносупрессивное действие, комбинированных пероральных контрацептивов;
- иммунодефицитные состояния, в т.ч. заболевания, передающиеся половым путем.

Классификация

Выделяют следующие **клинические формы кандидозного поражения органов мочеполовой системы**:
- бессимптомное носительство;
- острый УК;
- хронический (рецидивирующий) УК.

В настоящее время одна из современных классификаций предложена Эшенбах, 2004 **(табл. 55.1)**.

Таблица 55.1. Классификация кандидозного вагинита (Эшенбах, 2004)

	Неосложненный[1]	Осложненный[2]
Тяжесть проявлений	Легкий, умеренный	Тяжелый
Частота	Нечастый, спорадический	Рецидивирующий
Микроорганизм	*Candida albicans*	Не *albicans*
Фактор хозяина:		
Иммунная функция	Нормальная	Ненормальная[3]
Беременность	Отсутствует	Имеется

[1] Пациент должен иметь все указанные характеристики.

[2] Достаточно иметь хотя бы один любой из этих признаков.

[3] Диабет, иммуносупрессия.

Этиология и патогенез

Возбудителями УК являются дрожжеподобные грибы рода *Candida*, насчитывающего более 170 видов. В 80—90% случаев возбудителем УК является *C. albicans*; в остальных случаях выявляют *C. glabrata, C. tropicalis, C. parapsilosis, C. krusei, Saccharomyces cerevisiae*, редко — *C. kefyr, C. guilliermondi*.

Выделяют следующие **этапы развития инфекционного процесса** при проникновении в организм грибов рода *Candida*:

- прикрепление (адгезия) грибов к поверхности слизистой оболочки с ее колонизацией;
- внедрение (инвазия) в эпителий;
- преодоление эпителиального барьера слизистой оболочки, проникновение в соединительную ткань собственной пластинки;
- преодоление тканевых и клеточных защитных механизмов;
- проникновение в сосуды;
- гематогенная диссеминация с поражением различных органов и систем.

Клинические признаки и симптомы

При УК инфекционный процесс чаще всего ограничивается поверхностными слоями эпителия влагалища.

Основные клинические проявления УК:

- жжение в области наружных половых органов и во влагалище.
- зуд;
- выделения различной консистенции из половых путей (творожистые, хлопьевидные, сливкообразные);

Нередко в патологический процесс вовлекается мочевая система с развитием клинических проявлений цистита и уретрита.

Острый УК характеризуется ярко выраженной картиной воспаления: гиперемия, отек, высыпания в виде везикул на коже и слизистых оболочках вульвы и влагалища. Длительность заболевания не превышает 2 месяца.

Для **хронического УК** характерна длительность заболевания более 2 месяцев, на коже и слизистых оболочках вульвы и влагалища преобладают вторичные элементы в виде инфильтрации, лихенизации и атрофии тканей.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика УК в настоящее время не представляет больших трудностей.

Ведущая роль при постановке диагноза наряду с клиническими признаками принадлежит **микробиологическим методам** исследования, которые, помимо идентификации гриба и определения его чувствительности к основным противогрибковым ЛС, позволяют выявить сопутствующую бактериальную флору и определить ее видовую принадлежность:

- посев материала на питательную среду (культуральное исследование) с после-

дующей идентификацией полученной культуры гриба и определением его чувствительности к противогрибковым ЛС;
- микроскопическое исследование влагалищного отделяемого (нативных и окрашенных препаратов);

Возможно использование методов **экспресс-диагностики**, которые позволяют при помощи готовых тест-систем с благоприятными для роста грибов средами в минимально короткое время с высокой точностью выявить наличие гриба в патологическом материале.

Кольпоскопия при УК носит вспомогательный характер; при этом на экзоцервиксе выявляют йод-негативные участки с расплывчатыми границами.

В зависимости от состояния микроциноза влагалища выделяют следующие **формы кандидозного поражения влагалища**:
- бессимптомное носительство — клинические проявления заболевания отсутствуют, грибы рода *Candida* выявляются в низком титре (менее 10^4 КОЕ/мл), во влагалищном микробиоценозе абсолютно доминируют *Lactobacillus* spp. в умеренно большом количестве (10^6—10^8 КОЕ/мл);
- истинный кандидоз — при клинически выраженной картине вульвовагинита во влагалищном микробиоцинозе выявляются грибы рода *Candida* в высоком титре (более 10^4 КОЕ/мл) в сочетании с *Lactobacillus* spp. в высоком титре (более 10^6 КОЕ/мл), диагностически значимые титры других условно-патогенных микроорганизмов отсутствуют;
- сочетание УК и бактериального вагиноза — дрожжеподобные грибы (чаще в высоком титре) обнаруживают на фоне большого количества (более 10^9 КОЕ/мл) облигатно-анаэробных бактерий и *Gardnerella vaginalis* при резком снижении титра или в отсутствие *Lactobacillus* spp.

Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить дифференциальную диагностику УК со следующими заболеваниями:
- бактериальным вагинозом;
- герпетическим поражением наружных половых органов;
- кожными заболеваниями (красный плоский лишай, болезнь Бехчета и др.).

Клинические рекомендации

- Элиминация возбудителя.
- Устранение факторов, поддерживающих рецидивирующий характер заболевания.
- Лечение сопутствующих заболеваний, утяжеляющих течение УК.

Основное место в фармакотерапии УК принадлежит противогрибковым ЛС, назначать которые необходимо с учетом выявленного вида *Candida* и данных о чувствительности к основным ЛС.

Вопрос о необходимости фармакотерапии при бессимптомном носительстве в настоящее время до конца не решен. Возможно назначение противогрибковых ЛС перед предстоящими диагностическими вмешательствами.

Неосложненное течение урогенитального кандидоза

При неосложненном течении УК возможно проведение эмпирической фармакотерапии, однако выполнение микроскопического и культурального исследований перед началом лечения предпочтительно.

Применяют следующие ЛС:

Изоконазол во влагалище 1 свеча, 3 сут ***или***

Кетоконазол во влагалище 400 мг (1 свеча) 1 р/сут, 3—5 дней ***или***

Итраконазол внутрь 200 мг 1 р/сут, 3 сут ***или***

Клотримазол во влагалище 100 мг (1 вагинальная табл.) на ночь, 6—12 сут или крем, наносится снаружи тонким слоем 2 р/сут, до 4 мес[1] ***или***

[1] При сочетании поражения слизистых оболочек и кожных покровов вагинальные таблетки можно применять совместно с кремом.

Метронидазол/миконазол во влагалище 1 табл. на ночь, 10 сут **или**
Миконазол во влагалище 1 свеча на ночь, 7 сут **или**
Натамицин во влагалище 100 мг (1 свеча) на ночь, 6—9 сут **или**
Неомицин/полимиксин В/нистатин во влагалище 1 табл. на ночь, 10 сут **или**
Нистатин во влагалище 250 000 ЕД (1 свеча) на ночь, 14 сут или 500 000 ЕД (1 свеча) на ночь, 7 сут **или**
Нифурател/нистатин во влагалище 1 свеча на ночь, 8 сут **или**
Омоконазол во влагалище 150 мг (1 свеча) на ночь, 6 сут, или 300 мг (1 свеча) на ночь, 3 сут, или 900 мг (1 свеча) на ночь, однократно **или**
Повидон-йод во влагалище 200 мг (1 свеча) 2 р/сут, 7 дней или 1 раз перед сном, 14 дней **или**
Тернидазол/неомицин/нистатин/преднизолон во влагалище 1 табл. на ночь, 6—12 сут **или**
Флуконазол внутрь 150 мг, однократно **или**
Хлоргексидин во влагалище 0,016 г (1 свеча) 2 р/сут 7—10 дней **или**
Циклопирокс во влагалище 1 свеча на ночь, 6 сут **или**
Эконазол во влагалище 1 свеча на ночь, 3—6 сут.

С целью **профилактики рецидивов УК** ЛС для местного применения рекомендовано назначать за 6 дней до менструации и в течение 6 дней после нее.

Осложненное течение урогенитального кандидоза

При осложненном течении УК длительность фармакотерапии увеличивается, как правило, в 2 раза. Предпочтительны противогрибковые ЛС для системного применения. Для предотвращения рецидивов лечение продолжается в течение 6 месяцев:

Итраконазол внутрь 200 мг 1 р/сут, 3 сут, затем 200 мг в 1-й день менструального цикла, 6 мес **или**
Флуконазол внутрь 150 мг на 1-е и 4-е сут лечения, затем 150 мг в 1-й день менструального цикла, 6 мес.

При подозрении на системные резервуары гриба в ЖКТ:

Натамицин внутрь 100 мг 4 р/сут, 5—10 сут **или**
Нистатин внутрь 500 000 ЕД 4 р/сут, 14 сут.

Урогенитальный кандидоз и беременность

Схемы фармакотерапии УК при беременности подробно описаны в соответствующей главе.

См. главу «Особенности течения беременности при инфекционных заболеваниях, протекающих с поражением половых органов», подглаву «Урогенитальный кандидоз и беременность».

Оценка эффективности лечения

Критерием эффективности лечения является исчезновение симптомов заболевания в сочетании с отрицательными результатами микробиологического исследования через 14 дней после окончания лечения.

Осложнения побочные эффекты лечения

Побочные эффекты противогрибковых ЛС для системного применения:

- тошнота, рвота;
- боли в эпигастральной области.

При местном применении противогрибковых ЛС возможно появление зуда и жжения во влагалище, связанных с гиперчувствительностью к определенным ЛС.

Ошибки и необоснованные назначения

Назначение эубиотиков после проведенного курса терапии противогрибковыми ЛС нецелесообразно.

Надежный препарат
для лечения кандидозов



капсулы по 50 мг и 150 мг



Показания: Вагинальный кандидоз, острый и рецидивирующий.
Дозировка: 150 мг однократно.
Противопоказания: Повышенная чувствительность к флуконазолу, другим входящим в состав препарата веществам или другим азолам. Одновременное применение флуконазола и терфенадина или цисаприда.
Беременность и кормление грудью: Беременным женщинам можно назначать флуконазол только в тех случаях, когда потенциальное благотворное действие препарата превышает риск для плода. Поскольку флуконазол выводится с грудным молоком в концентрациях, близких к концентрациям в плазме, кормление грудью в период лечения не рекомендуется.
Побочные действия: Могут появиться тошнота, метеоризм, рвота, боли в области живота и диарея. Также могут отмечаться головная боль, редко реакции повышенной чувствительности (кожная сыпь, анафилаксия, ангионевротический отек).
Упаковка: 7 капсул по 50 мг, 1 капсула по 150 мг.

За более подробной информацией обращайтесь к производителю

Представительство в РФ
123022, г. Москва
ул. 2-я Звенигородская,
д.13, стр. 41, эт. 5
Тел (095) 739 66 00
Факс (095) 739 66 01
E-mail info@krka.ru
www.krka.ru




KRKA

Прогноз

Этиотропная терапия противогрибковыми ЛС, как правило, приводит к быстрому улучшению самочувствия пациенток и уменьшению выраженности симптомов заболевания.

Литература

1. *Байрамова Г.Р. Кандидозная инфекция. Полиеновые антибиотики в лечении вагинального кандидоза. Гинекология, 2001; 6: 212—214.*
2. *Кунцевич Л.Д., Борщевская Р.П. Генитальный кандидоз у женщин в амбулаторной практике врача-венеролога. Вестн. дерматол. венерол., 1996; 5: 65—67.*
3. *Мирзабалаева А.К. Основные принципы лечения хронического кандидоза гениталий у женщины. Вестн. дерматол. венерол., 1994; 2: 20—22.*
4. *Прилепская В.Н. Клиника, диагностика и лечение вульвовагинального кандидоза: Клиническая лекция. Гинекология, 2001; 6 (3): 201—205.*
5. *Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Байрамова Г.Р., Муравьева В.В. Вагинальный кандидоз. М., 1997.*
6. *Прилепская В.Н., Пикуза В.В. Клиника, диагностика и лечение кандидозного вульвовагинита. Вестн. акуш. гин., 1993; 1—2: 12—16.*
7. *Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: Руководство для врачей. М., 2003.*
8. *Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Современное лечение кандидозного вульвовагинита. Рус. мед. журн., 2001.*
9. *Eschenbach D.A. Chronic Vulvovaginal Candidiasis. New England Journal of Medicine 2004; 351, 9, 851—852.*
10. *Mardh P.A. The vaginal ecosystem. Am. J. Obstet. Gynecol. 1991; 4: 1163—1168.*
11. *Sobel J.D. Vulvovaginitis — when Candida becomes a problem. Dermatol. Clin. 1998; 16: 763—768.*



Флуконазол — современный стандарт лечения вульвовагинального кандидоза, вызванного *Candida albicans*

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) был и остается актуальнейшей проблемой гинекологии. На сегодняшний день он является одной из наиболее частых причин обращения женщин за медицинской помощью. За последние 10 лет частота ВВК увеличилась в 2 раза [9]. Среди всех инфекций влагалища эта инфекция занимает второе место. Около 75% женщин в течение жизни переносят как минимум 1 эпизод ВВК, 40—45% — 2 эпизода и более [13]. 10—20% женщин являются бессимптомными носителями [10].

ВВК не угрожает жизни, но значительно снижает ее качество из-за характерных клинических симптомов [11]. Кроме того, ВВК может привести к нарушениям иммунной системы, в результате чего повышается риск развития аутоиммунных эндокринных заболеваний, а также изменяется метаболизм гормонов, их биоактивность, синтез нейромедиаторов и нейротрансмиттеров в ЦНС. Подтверждением неблагоприятного воздействия кандидозной инфекции на гормональный гомеостаз является выявление у 75% (!) женщин с хроническим рецидивирующим ВВК патологических состояний, связанных с дисфункцией яичников.

Исследованиями Татарчук Т.Ф. и соавт. (1999) показано, что наличие хронического рецидивирующего ВВК является фактором высокого риска развития предменструального синдрома, тогда как системное лечение кандидоза способствует положительной динамике клинических проявлений предменструального синдрома [8].

Особенностью современного патоморфоза ВВК является приобретение способности к распространению, длительному и рецидивирующему течению, а также частому развитию у возбудителей ВВК устойчивости ко многим ЛС, что создает значительные трудности при лечении. Так, после проведенной терапии у 5—25% женщин рецидивы возникают в среднем через 1—3 месяца после завершения курса лечения, у 5% кандидозная инфекция приобретает рецидивирующий характер течения [7].

Согласно клинической классификации, выделяют первичный и рецидивирующий ВВК (последняя форма диагностируется при наличии 4 и более рецидивов в год). Лечение первичных и рецидивирующих форм включает назначение противогрибковых ЛС различных групп.

Как отмечалось выше, 10—20% женщин являются бессимптомными носителями. Согласно Европейским рекомендациям (2001 г.), лечение таким женщинам проводить не следует [10].

Доказано, что так называемая антигрибковая диета (ограничение сахара, молочных продуктов и продуктов, содержащих дрожжи) для профилактики и лечения ВВК неэффективна [3].

Для лечения первичного и рецидивирующего ВВК препаратами выбора являются противогрибковые ЛС из группы имидазолов (клотримазол, изоконазол, миконазол, эконазол) и триазолов (флуконазол, кетоконазол, итраконазол). Альтернативными ЛС являются производные полиенового ряда (нистатин, леворин, натамицин).

При первичном эпизоде ВВК назначают имидазолы интравагинально (изоконазол или клотримазол) или внутрь (флуконазол). Продолжительность лечения имидазолами составляет 3—6 суток, флуконазол **(Дифлазон®)** же назначается однократно в дозе 150 мг [4]. Одновременное назначение системных и местных ЛС не

оправдано. Лечение азолами эффективно в 80—90% случаев.

Ни европейские специалисты, ни специалисты ВОЗ не рекомендуют проводить рутинное обследование или лечение половых партнеров-мужчин при отсутствии у них жалоб, т.к. это не предупреждает развитие рецидивов ВВК у женщин. ВОЗ также не рекомендует профилактическое назначение антимикотиков при обнаружении грибов рода *Candida* в ЖКТ.

При рецидивирующем ВВК, согласно рекомендациям Американского центра по контролю и предупреждению заболеваний (2002 г.), следует назначать имидазолы местно в течение 7—14 суток или флуконазол (Дифлазон®) внутрь 2 дозы по 150 мг с интервалом в 3 суток. В качестве альтернативной схемы лечения рецидивирующего ВВК согласно Европейским рекомендациям (2001 г.) можно назначить флуконазол (Дифлазон®) по 100—150 мг 1 раз в неделю в течение 6 месяцев [10].

Для предотвращения рецидивов ВВК также проводят профилактическое лечение флуконазолом (Дифлазон®) по 150 мг 1 раз в месяц в первые сутки менструального цикла в течение 6 циклов [1].

По мнению ВОЗ, при лечении рецидивирующего ВВК основное внимание следует уделять выявлению и уменьшению или устранению факторов риска, таких как сахарный диабет, использование интравагинальных противомикробных ЛС, системных антибиотиков, ГКС и других иммуносупрессантов.

При рецидивирующем ВВК, в отличие от первичного эпизода заболевания, целесообразно провести обследование и лечение полового партнера, а также определить видовую принадлежность и чувствительность грибов к ЛС [5].

Исходя из вышесказанного, в настоящее время для лечения ВВК возможно проведение как местной, так и системной терапии. Интравагинальное лечение нередко проводится нерегулярно и может сопровождаться раздражением, учащением мочеиспускания, что ухудшает приверженность лечению. Преимуществом системных антимикотиков является удобство применения и распределение их во многие органы и ткани, что обеспечивает воздействие на возбудителя при любой локализации. Системные антимикотики по сравнению с местными ЛС повышают долю излеченных больных.

Среди системных противогрибковых ЛС, используемых для лечения ВВК, приоритет, несомненно, принадлежит флуконазолу (Дифлазону®) [5]. Это единственный системный антимикотик, который ВОЗ рекомендует в качестве ЛС выбора.

Рандомизированное клиническое исследование, проведенное в Финляндии, показало, что однократная доза флуконазола (150 мг) сравнима по эффективности (клинической и микробиологической) с трехдневным местным лечением миконазолом [12].

Флуконазол (Дифлазон®) обладает выраженным и специфическим ингибирующим влиянием на синтез грибковых стеролов. Установлена его высокая активность при микозах, вызванных условно-патогенными грибами, особенно рода *Candida*. Механизм действия связан с тем, что азол азольного кольца связывается с генной частью грибкового фермента цитохрома Р450 ланостерина 14-диметилазы, нарушая проницаемость мембраны клеточной стенки гриба. При применении флуконазола (Дифлазона®) угнетается биосинтез стеролов мембраны грибов, нарушается ферментативный синтез эргостерола, что приводит к повреждению мембраны и гибели клетки гриба.

При приеме внутрь флуконазол (Дифлазон®) хорошо абсорбируется в ЖКТ, и при одновременном приеме с пищей его абсорбция не меняется, поэтому нет необходимости связывать еду и прием ЛС, что увеличивает приверженность пациенток к лечению. Препарат обладает наибольшей биодоступностью при приеме внутрь среди других азолов. Высокая биодоступность обеспечивает при приеме внутрь такую же концентрацию, как при в/в введении. Пик концентрации в плазме крови при приеме натощак достигается через

0,5—1,5 ч, период полувыведения составляет 30 ч. Концентрация флуконазола в плазме крови и репродуктивной системе даже через 50 ч после приема превышает минимальную ингибирующую концентрацию [6]. Эти особенности фармакокинетики обеспечивают 72-часовое (3-дневное) действие препарата. Выводится флуконазол из организма в основном почками: 80% принятой дозы элиминируются с мочой в неизмененном виде.

Флуконазол (Дифлазон®), как правило, хорошо переносится. При применении этого ЛС иногда могут встречаться желудочно-кишечные нарушения: диарея, метеоризм, индивидуальная непереносимость препарата [2]. При этом флуконазол обладает наибольшей безопасностью среди азолов. Так, по сравнению с итраконазолом он в значительно меньшей степени взаимодействует с другими препаратами, влияющими на цитохром Р450. Вследствие этого флуконазол безопаснее для пациентов, принимающих другие ЛС. В отличие от других противогрибковых ЛС, флуконазол (Дифлазон®) не оказывает влияния на метаболизм гормонов. Исследования показывают, что препарат при применении в дозе 50 мг/сут в течение 28 суток не изменяет концентрации тестостерона в крови у мужчин и содержание стероидов у женщин детородного возраста. Таким образом, флуконазол является наиболее безопасным ЛС среди других азолов.

Итак, современная концепция лечения ВВК подразумевает широкое использование системной антимикотической терапии, в которой ведущее место занимает флуконазол (Дифлазон®). Главными факторами, позволяющими считать флуконазол (Дифлазон®) ЛС выбора при ВВК являются удобство применения, оптимальное соотношение эффективность/безопасность и накопленный опыт использования данного препарата во всем мире.

Литература

1. *Гинекологические заболевания:* Иллюстрированный справочник. Под ред *В.Н. Прилепской.* Пер. с англ. М.: Медпресс-информ, 2002; 304 с.
2. *Глазкова Л.К. и др.* Журн. акуш. и жен. бол., 1998; 5: 98.
3. *Доказательная медицина:* Ежегодный справочник. Часть 4. М.: Медиасфера, 2003; 1344—1357.
4. *Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем.* М.: Медицинская литература, 2002; 202 с.
5. *Кисина В.И.* Первичный и рецидивирующий кандидозный вульвовагинит: патогенез, терапия и профилактика. Гинекология, 2003; 5: 5.
6. *Кузьмин В.Н.* Современные аспекты терапии кандидозного вульвовагинита. Гинекология, 2003; 5: 3.
7. *Ленцнер А.А и др.* Журн. акуш. и жен. бол. Спец. выпуск «Актуальные вопросы инфекций в акушерстве и гинекологии». СПб., 26—28 мая 1998; 85—86.
8. *Майоров М.В.* Урогенитальный кандидоз в акушерско-гинекологической практике. Провизор, 2003; 16 с.
9. *Carsio H.A., at al.* Pract. Forum. 1992; 3 (3): 125—144.
10. *Sherrard J.* Candidiasis International Journal of STD & AIDS. 2001; 12 (3): 73—77.
11. *Shopova E.* Akush. Ginecol. Sofiia 1996; 35 (1—2): 36—37.
12. *Timonen H.* Shorter treatment for vaginal candidosis: comparison between single-dose oral fluconazole and three-day treatment with local miconazole. Mycoses. 1992; 35: 11—12, 317—320.
13. *Workowski K.A. William C.L.* Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2002.



Ливарол — высокоэффективный препарат для лечения и профилактики вагинального кандидоза

В конце XX в. грибковые инфекции приобрели значение одной из наиболее актуальных проблем медицины. Их частота значительно увеличилась за последние два десятилетия и продолжает постоянно расти. Распространенность кандидоза в экономически развитых странах достигает 24—36%. Более 70% всех случаев заболевания приходится на вульвовагинальный кандидоз, который вышел на второе месте среди всех инфекций влагалища и является одной из наиболее распространенных причин обращения к гинекологу. Его развитию способствует широкое использование лекарственных средств, в т.ч. антибиотиков широкого спектра действия, кортикостероидов, цитостатиков, иммунодепрессантов, гормональных ЛС и оральных контрацептивов, пребывание ВМС в полости матки более 2 лет, воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды и нарушение экологического равновесия. К факторам риска заболевания также относятся беременность и сахарный диабет.

Наиболее часто вульвовагинальный кандидоз поражает женщин репродуктивного возраста, но может встречаться как в менопаузе, так и у детей. К 25 годам более чем половине современных женщин хотя бы один раз ставился диагноз вульвовагинального кандидоза. По данным зарубежных исследований, по крайней мере, один эпизод заболевания на протяжении жизни наблюдается у 75% женщин, у 40—50% возникают рецидивы, а у 20—55% имеется бессимптомная колонизация влагалища грибами рода *Candida*. Колонизация и заболеваемость возрастают во время беременности, встречаясь не менее чем у 30% и 20% женщин соответственно.

Одной из самых активных групп ЛС, применяемых для лечения вульвовагинального кандидоза, являются азолы, в частности кетоконазол. Он обладает широким спектром противогрибкового действия, оказывая фунгицидное или фунгистатическое действие в отношении дерматофитов и дрожжей, включая всех возбудителей вульвовагинального кандидоза (*Candida albicans + non albicans*). Наряду с грибами кетоконазол активен и в отношении широко распространенных бактериальных возбудителей — стафилококков и стрептококков. Очень важным фактором является сохранение высокого уровня чувствительности кандид к кетоконазолу. Кетоконазол высокоэффективен при разных формах вагинального кандидоза, а при рецидивирующем течении, по литературным данным, превосходит по активности все другие противогрибковые средства.

Следует отметить, что все противогрибковые средства системного действия могут вызывать разнообразные побочные эффекты, в т.ч. тяжелые, поэтому предпочтение при лечении острых неосложненных случаев вагинального кандидоза рекомендуют отдавать местной терапии. К преимуществам местных лекарственных форм относятся высокая безопасность, создание высоких концентраций антимикотиков на поверхности слизистой оболочки и меньший риск развития резистентности возбудителей.

Важным фактором, определяющим успех терапии любого заболевания, является приверженность пациентов лечению. В многочисленных исследованиях показано, что наиболее высокая комплаент-

ность наблюдается при применении короткого курса лечения с использованием ЛС, предназначенных для однократного введения в сутки. Кроме того, режим применения ЛС не должен нарушать привычный образ жизни пациента.

Всем вышеизложенным требованиям отвечает **Ливарол** (вагинальные свечи) — новое средство, разработанное компанией ОАО «Нижфарм». Он стал первым на российском фармацевтическом рынке местным антимикотиком для лечения вагинального кандидоза, активным веществом которого является кетоконазол. Ливарол выпускается в форме вагинальных свечей и содержит уникальную основу — полиэтиленоксиды. Являясь высокомолекулярными соединениями, полиэтиленоксиды обладают дегидратирующим действием в отношении как тканей человека, так и микроорганизмов. Они активно адсорбируют экссудат и очищают влагалище, создают условия для более быстрого проникновения действующего вещества в ткани и активно подавляют рост патогенных микроорганизмов в очаге воспаления, обеспечивая таким образом дополнительный антимикробный эффект и быстрое обратное развитие клинической симптоматики.

К достоинствам Ливарола относится и минимальное всасывание (менее 1%), что, с одной стороны, способствует повышению концентрации кетоконазола в месте поражения, исключает риск развития резистентности грибов, обеспечивая быстрый клинический эффект, а с другой стороны, сводит к минимуму потенциальную возможность развития системных побочных эффектов.

При применении вагинальных суппозиториев Ливарол быстрее наступает облегчение и исчезновение симптомов заболевания, чем при применении антимикотиков системного действия. Это обусловлено не только созданием высоких концентраций активного действующего вещества в очаге воспаления, но и благоприятным влиянием основы суппозиториев Ливарол.

Ливарол прошел тщательное доклиническое и клиническое изучение. Изучение его эффективности и безопасности проходило в специализированных медицинских учреждениях 10 городов Российской Федерации, включая клинические базы кафедр акушерства и гинекологии медицинских вузов. Результаты исследований свидетельствуют, что практически все пациентки отмечали значительную положительную динамику симптомов уже в первые дни лечения Ливаролом. Наиболее быстро купировались такие симптомы, как зуд, жжение, дискомфорт и дизурия. В целом клиническая эффективность Ливарола превышала 90%, бактериологическая — приближалась к 100%. Необходимо отметить, что Ливарол оказывал санирующий эффект не только у женщин с инфекцией, вызванной одними кандидами, но и у больных со слизисто-гнойными выделениями, у которых, наряду с грибами, при микробиологическом исследовании в составе микробиоценоза влагалища определялись патогенные бактерии (*E. coli*, *S. aureus*, *Streptococcus* spp.). Последующее наблюдение позволило выявить у женщин, получивших курс лечения Ливаролом, снижение частоты рецидивов заболевания и повторных обращений к врачу.

Ливарол отличался прекрасной переносимостью как по оценкам врачей, так и самих пациенток (из 600 пациенток, применявших вагинальные суппозитории Ливарол, не было ни одного случая отказа от терапии по причине наличия системных побочных эффектов). Таким образом, клиническое изучение эффективности и безопасности вагинальных суппозиториев Ливарол продемонстрировало его высокую эффективность, безопасность и отличную переносимость.

Преимуществом Ливарола является удобный режим применения, не нарушающий ритм жизни пациентов (однократное введение вагинальных свечей на ночь, короткий курс лечения), что может значительно улучшить аккуратность соблюдения режима лечения и, следовательно, повысить его эффективность. Благоприятные фармакокинетические свойства (мини-

мальное всасывание) обеспечивают безопасность ЛС и возможность его применения у разных категорий пациентов, в т.ч. с нарушениями функции печени и почек. Единственным абсолютным противопоказанием к назначению Ливарола является повышенная чувствительность к компонентам ЛС. При решении вопроса о назначении Ливарола беременным и кормящим грудью женщинам, как и всегда в этих ситуациях, следует тщательно взвешивать соотношение польза/риск.

Результаты клинического изучения эффективности и безопасности вагинальных суппозиториев Ливарол позволяют отнести его к средствам, отвечающим всем требованиям, предъявляемым к современным противогрибковым ЛС. Ливарол может рассматриваться в качестве ЛС первого выбора для лечения и профилактики кандидозной инфекции репродуктивной системы женщины.

Вагинальные свечи Ливарол предназначены для лечения острого и хронического рецидивирующего микоза влагалища, а также для профилактики грибковых инфекций влагалища у женщин с факторами риска, в т.ч. получающих антибактериальную терапию и другие ЛС, нарушающие нормальную микрофлору влагалища. Схема лечения вагинального кандидоза: Ливарол по 1 вагинальной свече на ночь в течение 5 дней. При упорных рецидивирующих формах вагинального кандидоза Ливарол необходимо применять в течение 10 дней, возможно его сочетание с ЛС системного действия.

Ливарол является современным эффективным и безопасным противогрибковым средством для лечения и профилактики вагинального кандидоза. Он отличается быстрым эффектом и прекрасной переносимостью, позволяет снизить рост заболеваемости и частоту рецидивов.



Микосист в терапии вульвовагинального кандидоза[1]

На протяжении последнего десятилетия интерес к проблеме заболеваемости инфекционными процессами нижнего отдела гениталий, в частности вульвовагинального кандидоза (ВК), не только не ослабел, но и значительно возрос ввиду тенденции к неуклонному их росту, частому рецидивированию процесса, трудностей терапии. Важно отметить, что среди генитальных инфекций ВК прочно занимает одно из ведущих мест, и его, несомненно, можно отнести к заболеваниям современной цивилизации, т.к. ВК поражает, как правило, женщин репродуктивного возраста, т.е. наиболее трудоспособную часть нашего общества.

Кроме того, следует отметить, что нередко длительное и упорное течение заболевания, порой необоснованное применение различных лекарственных средств, отсутствие желаемого эффекта от проводимой терапии приводят к развитию у пациенток различных психосоматических нарушений, что, безусловно, оказывает неблагоприятное воздействие на состояние организма в целом.

По данным мировой статистики, вульвовагиниты, обусловленные грибковой инфекцией, занимают от 15—20 до 40—45% инфекционных поражений вульвы и влагалища.

Большинство исследователей считают, что ситуация в мире в отношении частоты встречаемости вульвовагинального кандидоза не контролируется из-за высокого процента самолечения пациенток. Вместе с тем показано, что кандидозные вульвовагиниты являются наиболее часто встречающейся генитальной инфекцией в Европе и США (Sobel J., 2000). За последние годы резко возросла частота вульвовагинального кандидоза и у нас в стране. Так, по данным ряда авторов (Сергеев Ю.В. и соавт., 2003; Анкирская А.С., 2001), ВК встречается до 20—30% в структуре инфекций влагалища. При этом у 75% женщин в течение жизни отмечен один эпизод ВК, почти у 50% женщин наблюдаются повторные эпизоды заболевания, у 5% пациенток частота эпизодов ВК достигает 4 и более раза в год, что принято относить к хроническим рецидивирующим формам заболевания.

Основным возбудителем ВК является *C. albicans*. За последние 10 лет отмечена четкая тенденция к увеличению распространения ВК, обусловленная C не-albicans видами, которая ассоциируется с хроническими формами заболевания и трудно поддается терапии. Однако данные о частоте встречаемости C не-albicans видов при хроническом рецидивирующем ВК разноречивы и требуют дальнейшего изучения.

Грибы рода *Candida* могут вызывать целый ряд инфекционных поражений — от локального поражения слизистых оболочек и кожи до угрожающих жизни диссеминированных инфекционных процессов с обширным поражением внутренних органов и систем, требующих проведения диагностичесих и медикаментозных мероприятий в условиях стационара.

Таким образом, особую значимость в настоящее время приобретает проблема терапии грибковой инфекции в целом и вульвовагинального кандидоза в частности.

Появление и широкое внедрение в клиническую практику азолов явилось значительным шагом вперед в лечении вульвовагинального кандидоза.

Одним из препаратов, который широко используется в клинической практике для лечения вульвовагинального кандидоза, является препарат **Микосист**, относящийся к триазоловому ряду противо-

[1] Авторы: Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, Байрамова Г.Р., к.м.н.

грибковых препаратов и содержащий в своем составе флуконазол.

Флуконазол — это синтетическое соединение из группы триазолов, механизм действия которого направлен на торможение активности связанного с цитохромом Р450 3А грибкового фермента С-14-деметилазы, который превращает ланостерол в эргостерол. В результате действия флуконазола в грибковой клетке накапливается 14-метилстеролы и снижается концентрация эргостерола, который является основным компонентом клеточной стенки гриба. Это приводит к нарушению проницаемости клеточной мембраны, угнетению роста и деления клетки гриба.

Биодоступность флуконазола высока и достигает более 90%. Флуконазол хорошо абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, независимо от факторов, влияющих на изменение кислотности желудка. Это особенно важно у тех пациенток, которые имеют пониженную кислотность желудка.

Важно отметить, что абсорбция препарата из кишечника не зависит от приема пищи, следовательно, пациентка может принимать препарат до, во время или после еды. Учитывая длительный период полувыведения флуконазола из плазмы (около 30 ч), его можно назначать однократно, что определяет его преимущество перед другими антимикотическими средствами (уже через 2 ч после приема препарата достигается терапевтическая концентрация в плазме, а через 8 ч — во влагалищном содержимом). Активность сохраняется по крайней мере в течение 3 дней.

Флуконазол выводится из организма в основном почками, при этом метаболитов в периферической крови не обнаруживается. Около 80% введенной дозы выделяется с мочой в неизмененном виде. Связывание флуконазола с белками плазмы невелика и составляет 11—12%. Следовательно, практически все поступающие в кровь молекулы лекарственного средства сразу распределяются по тканям и жидкостям организма, оказывая терапевтический эффект.

Кроме того, рядом исследователей было показано, что применение флуконазола в дозе 150 мг не влияет на эффективность параллельно принимаемых оральных контрацептивов.

Исследования ряда авторов показали, что однократное применение флуконазола при остром вульвовагинальном кандидозе не уступает по эффективности режиму многократных доз других антимикотических средств при пероральном и локальном путях его введения. Несмотря на то что локальные формы противогрибковых препаратов не уступают по эффективности пероральным формам, при опросе пациенток было показано, что большинство женщин предпочитают применение флуконазола ввиду высокой клинической эффективности, безопасности и удобства применения. Анализ результатов 14 исследований, которые были суммированы в Экспертном обзоре средств лечения инфекций (2004 г.), показал, что при применении флуконазола в дозе 150 мг однократно и других различных противогрибковых средств независимо от пути их применения при остром ВК различия по клинической и микробиологической эффективности сразу после лечения не превышали 7%, а по показателям отдаленных результатов такие различия отсутствовали.

Данные исследования (Ткаченко Л.В. и соавт., 2003) показали: эффективность применения препарата Микосист в дозе 150 мг двукратно при остром ВК составила 95%. Терапия рецидивирующего ВК состояла в назначении помимо препарата Микосист в дозе 150 мг двукратно локальной терапии препаратом Клион-Д 100. У 4 из 36 женщин (11%) были выявлены дрожжевые грибы в небольшом количестве, у остальных посевы на грибы были отрицательные.

Поликлиника МЦАГиП имеет клинический опыт применения препарата Микосист у пациенток с острым вульвовагинальным кандидозом. В связи с этим было обследо-

вано 45 женщин в возрасте от 18 до 49 лет, которым по данным клинико-лабораторных методов исследования был поставлен диагноз острого ВК. Пациентам был рекомендован препарат Микосист в дозе 150 мг однократно. Контрольное исследование проводилось через 7—10 дней после окончания терапии. Данные опроса показали, что большинство пациенток (77,8%) через 24—42 ч после приема препарата Микосист отмечали уменьшение клинических симптомов ВК, в частности значительно уменьшилось количество выделений; зуд, жжение носили менее выраженный характер. В последующем — через 3—7 дней симптомы ВК исчезли у большинства пациенток. Эффективность Микосиста через 7—10 дней после окончания терапии составила 91,1%. При этом побочные реакции в виде тошноты и головной боли были выявлены у 2 пациенток и не требовали назначения сопутствующей терапии.

Рецидивирующие формы ВК требуют применения более длительных курсов терапии и проведения поддерживающей противорецидивной терапии. Так, исследования Sobel J.D. и соавт. (2001 г.) показали высокую терапевтическую эффективность при лечении рецидивирующего ВК флуконазолом в дозе 150 мг дважды с интервалом в 72 ч. Было показано, что терапевтическая концентрация флуконазола (> 0,5 мкг/мл) в вагинальных выделениях поддерживалась в течение 72—96 ч. Следовательно, ежедневное применение препарата необоснованно, и две дозы флуконазола с интервалом в 72 ч обеспечивают 7-дневное терапевтическое действие препарата. Проведенное многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование, в котором пациентки с ХРВК еженедельно получали поддерживающую дозу флуконазола 150 мг в течение 6 месяцев, показало высокую терапевтическую эффективность, которая составила 93%. Данные ряда авторов показали, что профилактическая терапия флуконазолом является безопасной и хорошо переносится пациентками.

Таким образом, базируясь на данных зарубежных и отечественных авторов и на личном опыте, следует отметить, что **Микосист** является эффективным препаратом для лечения различных форм вульвовагинального кандидоза ввиду высокой клинико-микробиологической эффективности, низкого процента побочных реакций, удобства применения.

Литература

1. *Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Байрамова Г.Р., Муравьева В.В. Вагинальный кандидоз. М., 1997; 40 с.*
2. *Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. М., 2000; 472 с.*
3. *Ткаченко Л.В. и соавт. Эффективные схемы лечения острых рецедивирующих кандидозных вульвовагинитов. РМЖ, 2003; 11 (16).*
4. *Sobel J.D., Kapernick P.S., Zervos M., et al. Treatment of complicated Candida vaginitis: comparison of single and sequential doses of fluconazole. Am. J. Obstet. Gynecol. 2001; 185 (2): 363—369.*
5. *Sobel J.D. Management of patients with reccurent vulvovaginal candidiasis. Drugs 2003; 63 (11): 1059—1066.*
6. *Schuman P., Capps L., Peng G., et al. Weekly fluconazole for the prevention of mucosal candidiasis in women with HIV infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS. Ann. Intern. Med.; 126 (9): 689—696, 1997.*



Румикоз® — новый противогрибковый препарат в лечении кандидозного вульвовагинита

В структуре инфекционных заболеваний вульвы и влагалища кандидозный вульвовагинит составляет 30—45%. В настоящее время это заболевание по частоте занимает второе место среди всех инфекций влагалища и является одной из наиболее распространенных причин обращения женщин за медицинской помощью.

По эпидемиологическим данным, 75% женщин переносят в течение жизни хотя бы один эпизод кандидозного вульвовагинита и у 40—45% из них развивается по крайней мере один рецидив.

Возбудителем кандидозного вульвовагинита служат дрожжеподобные грибы рода *Candida*. К настоящему времени описано более 190 биологических видов дрожжеподобных грибов, из которых наиболее частыми возбудителями вульвовагинального кандидоза являются *C. albicans* (у 85—90% пациенток). На долю других видов (*C. glabrata, C. tropicalis, C. krusei, C. guilermondi, C. parapsilosis, Saccharomyces cerevisiae)* приходится 5—6% случаев заболевания. Этиологическая неоднородность кандидоза, увеличение доли редких видов — *C. glabrata* и *C. krusei*, устойчивость штаммов к лечению нередко обусловливают рецидивирование кандидоинфекции.

Грибы рода *Candida* относятся к условно-патогенным микроорганизмам. Частота обнаружения этих микроорганизмов у здоровых женщин колеблется в пределах 8—12%, достигая в некоторых группах 30—40%. Однако под воздействием провоцирующих факторов может изменяться микробиоценоз влагалища и могут нарушаться барьерные механизмы местного иммунитета, в результате чего грибы рода *Candida* начинают активно размножаться.

Провоцирующими факторами развития кандидозного вульвовагинита являются: длительный и/или бессистемный прием антибиотиков, использование комбинированных оральных контрацептивов, внутриматочная контрацепция, беременность, сахарный диабет, гиповитаминоз, лечение иммунодепрессантами (в т.ч. ГКС), лучевая терапия, иммунодефицит (тяжелые инфекционные заболевания, травмы, операции), ношение синтетической облегающей одежды.

Половым путем кандидозный вульвовагинит не передается.

Клинические проявления кандидозного вульвовагинита характеризуются большим разнообразием: выделения из половых путей (часто творожистые), зуд, жжение во влагалище и в области наружных половых органов, возможна дизурия, гиперемия и отечность вульвовагинальной и перианальной областей.

Диагностика кандидозного вульвовагинита основана на особенностях клинической картины и результатах лабораторных методов: микроскопического исследования влагалищного отделяемого и посева материала на питательную среду (культуральное исследование) с последующей идентификацией полученной культуры гриба и определением его чувствительности к противогрибковым ЛС.

Лечение острых и хронических форм заболевания предусматривает применение антимикотических ЛС различных групп системного действия. Выбор метода лечения и препарата зависит от клинической формы заболевания и вида возбудителя. Следует заметить, что преимуществом системных антимикотиков является удобство применения и распределение их во многие органы и ткани, что обеспечивает воздействие на возбудителя при любой локализации.

Препаратами выбора являются ЛС с противогрибковой активностью из группы имидазолов (клотримазол, изоконазол, миконазол, эконазол) и триазолов (флуконазол, кетоконазол, итраконазол). Альтернативными препаратами являются полиены — природные антибиотики с фунгицидным действием (нистатин, леворин, натамицин).

Одним из наиболее эффективных ЛС для лечения кандидозного вульвовагинита является итраконазол. Этот препарат проявляет высокую активность не только в отношении *C. albicans*, но и других дрожжеподобных грибов (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* и *Candida* spp.), при этом чувствительность многих видов превышает таковую у флуконазола **(табл. 1)**.

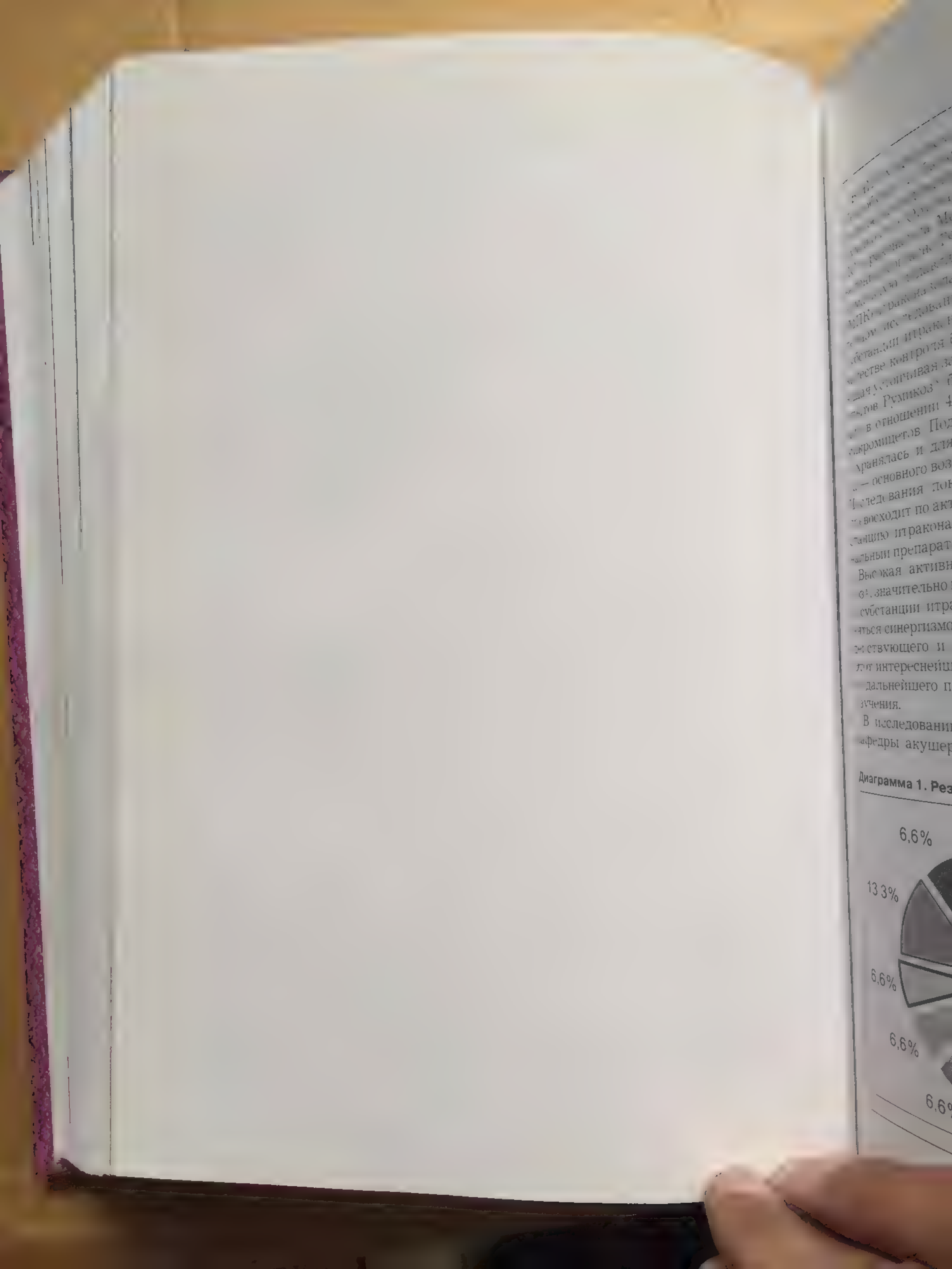
От кетоконазола итраконазол отличается более широким спектром действия и значительно меньшей токсичностью. К достоинствам итраконазола относится редкое развитие устойчивости микроорганизмов.

Щелковский витаминный завод выпустил на российский фармацевтический рынок новый препарат итраконазола — **Румикоз®**. Это ЛС системного действия выпускается в виде капсул по 100 мг (по 6 и 15 шт. в упаковке). Действие Румикоза® направлено на ингибирование синтеза эргостерола посредством взаимодействия с ферментными системами цитохрома P450 грибковых клеток. Румикоз® обладает высокой липофильностью, вследствие чего имеет более высокое сродство к мембране грибковой клетки и, следовательно, дольше взаимодействует с микросомальной системой цитохрома P450, чем и объясняется его высокая противогрибковая активность.

После однократного приема максимальная концентрация препарата Румикоз® в плазме достигается через 3—4 ч. ЛС хорошо распределяется в тканях, которые подвержены грибковым поражениям. Концентрации в легких, почках, печени, костях, желудке, селезенке и в мышцах в 2—3 раза превышают соответствующие концентрации в плазме крови. Терапевтические концентрации препарата Румикоз® в тканях влагалища сохраняются в течение 2 суток после окончания 3-дневного курса лечения в дозе 200 мг в сутки и 3 суток — после окончания однодневного курса лечения в дозе 200 мг дважды в сутки.

Таблица 1. Чувствительность грибов рода *Candida* на основе стандартов NCCLS (Sutton et al., 1998)

Вид *Candida*	Флуконазол		Итраконазол	
	МПК, мкг/мл	% чувствительных штаммов	МПК, мкг/мл	% чувствительных штаммов
C. albicans	≤ 0,125—64	81	≤ 0,015—8	86
C. glabrata	≤ 0,125—64	85	≤ 0,015—8	52
C. parapsilosis	0,25—64	97	0,015—8	99
C. tropicalis	0,25—64	59	≤ 0,015—8	77
C. ciferrii	64	0	0,125	100
C. guilliermondii	≤ 0,125—64	92	0,125—2	80
C. kefir	0,5—2	100	0,06	100
C. krusei	16—64	50	0,125—8	85
C. lusitaniae	0,25—64	97	0,03—1	95
C rugosa	0,5—32	100	≤ 0,015—0,06	100
C. zeylanoides	2—64	75	≤ 0,015—0,06	100



В НИИ медицинской микологии (Санкт-Петербург) [1] было проведено сравнительное исследование *in vitro* препаратов Румикоз® и Орунгал® — оригинального ЛС итраконазола. Методом серийных разведений (согласно ГФ XI) определяли минимальную подавляющую концентрацию (МПК) итраконазола. В специально проведенном исследовании с использованием субстанции итраконазол серии 1103004 в качестве контроля была выявлена следующая устойчивая закономерность: в серии опытов Румикоз® был активнее субстанции в отношении 4 испытуемых культур микромицетов. Подобная закономерность сохранялась и для красного трихофитона — основного возбудителя онихомикоза. Исследования показали, что Румикоз® превосходит по активности не только субстанцию итраконазол, но даже и оригинальный препарат — Орунгал®.

Высокая активность препарата Румикоз®, значительно превосходящая таковую у субстанции итраконазол, может объясняться синергизмом входящих в его состав действующего и адъювантных веществ. Этот интереснейший феномен заслуживает дальнейшего пристального внимания и изучения.

В исследовании, проведенном на базе кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета [2], проводилась клиническая оценка эффективности применения Румикоза® для лечения острого кандидозного вульвовагинита.

Были проведены клинико-лабораторные и инструментальные обследования у 30 пациенток репродуктивного возраста (24 пациентки — в возрасте до 30 лет; 6 пациенток — в возрасте от 30 до 40 лет) с острым первичным кандидозным вульвовагинитом (подтвержденным клинически и лабораторно).

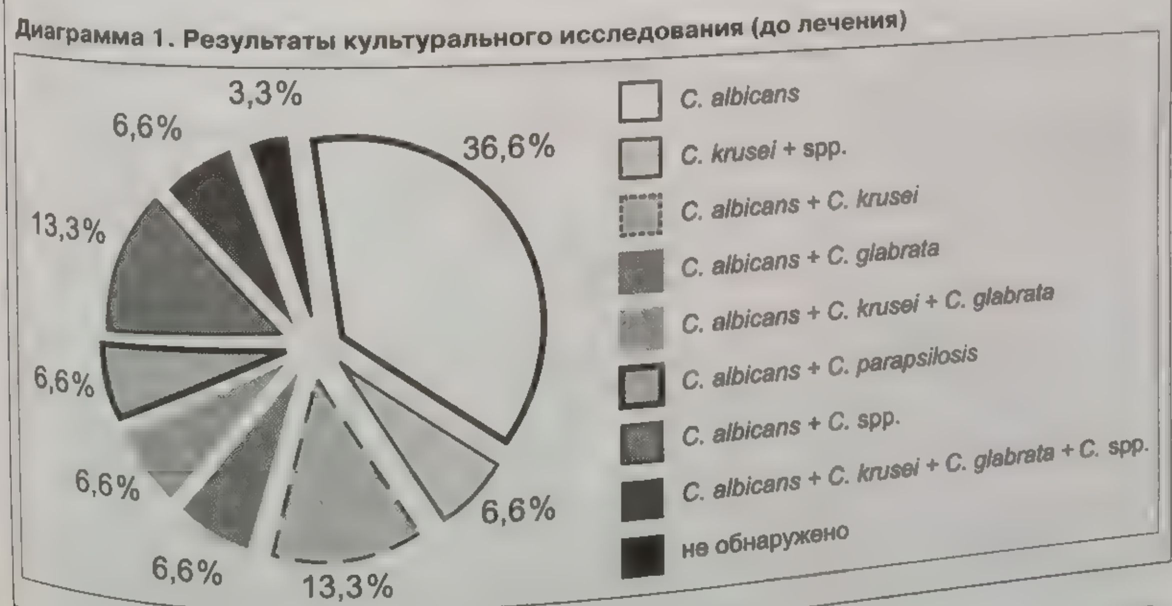
Диагноз базировался на оценке данных анамнеза, субъективных и объективных клинических признаках, результатах лабораторных и инструментальных исследований.

У всех обследуемых пациенток длительность заболевания колебалась от 5—7 суток до 1 месяца, что указывало на острый воспалительный процесс.

Результаты исследований, проведенных до лечения, показали, что возбудителями острого первичного кандидозного вульвовагинита могут быть не только *Candida albicans*, но и прочие виды грибов, при этом смешанные формы превалируют.

Так, по данным культурального исследования **(диаграмма 1)** только *Candida*

Диаграмма 1. Результаты культурального исследования (до лечения)



albicans является возбудителем заболевания у 36,6% больных, в то время как у 53% больных наряду с *Candida albicans* выявлялись также другие виды дрожжеподобных грибов:

- *C. albicans* + *C. krusei* — в 13,3% случаев;
- *C. albicans* + *C. glabrata* — в 6,6%;
- *C. albicans* + *C. parapsilosis* — в 6,6%;
- *C. albicans* + *C.* spp. — в 13,3%;
- *C. albicans* + *C. krusei* + *C. glabrata* — в 6,6%,
- *C. albicans* + *C. krusei* + *C. glabrata* + *C.* spp. — в 6,6%.

В других случаях (6,6%) были выявлены *C. krusei* + *C.* spp., что указывает на не *albicans* кандидозный вульвовагинит.

В одном случае (3,3%) *Candida* как возбудитель при бактериологическом исследовании не выявлена, однако при этом клиническая картина и микроскопия мазка были типичными для кандидозного вульвовагинита.

Все пациентки после клинико-лабораторного подтверждения диагноза получили системную терапию препаратом Румикоз® — по 200 мг (2 капсулы) внутрь после еды 1 раз в сутки в течение 3 суток. Режим лечения соблюдался во всех случаях.

Улучшение состояния большинство пациенток (до 60%) отметили уже к концу 2-х суток лечения: исчезли выделения, зуд и жжение в области гениталий.

Контроль эффективности лечения на 7-е и 30-е сутки после окончания курса терапии проводился на основании тех же клинико-лабораторных тестов.

Анализ результатов клинико-лабораторного обследования, проведенного на 7—8-е сутки после завершения лечения позволил диагностировать отсутствие субъективных и объективных клинических признаков у 26 пациенток (87%). У 13% больных сохранились вагинальные бели, без зуда и жжения. Второе контрольное обследование, проведенное через 30 суток после завершения лечения, показало, что у 29 больных (96,7%) отсутствовали субъективные и объективные клинические признаки воспалительных изменений слизистой влагалища.

Кольпоскопическая картина у всех пациенток уже к 7-м суткам характеризовалась отсутствием признаков воспаления: слизистая влагалища и шейки матки розового цвета, без отека и васкуляризации, что свидетельствует об эффективности проводимой терапии.

Исчезновение грибов *Candida* в результате лечения препаратом Румикоз® сопровождалось значительным улучшением микробиологического пейзажа влагалища. Количество бактериальных клеток (кокков и палочек) существенно уменьшилось и соответствовало допустимым значениям, прекратилось слущивание эпителия, снизилось до нормальных значений содержание лейкоцитов.

Микологическое обследование у 87% пациенток не выявило роста колоний *Candida*. У 13% пациенток при отсутствии субъективных клинических симптомов и воспалительных изменений слизистой влагалища выявлено кандидоносительство, не требующее повторного курса лечения. В последующий период наблюдения повторных случаев обращения наблюдаемых пациенток по поводу обострения заболевания не было.

Препарат хорошо переносился и в 93,4% случаев не имел побочных эффектов. У одной больной в первые сутки приема отмечался желудочный дискомфорт (в анамнезе дискинезия желчных путей), который прошел самостоятельно. У другой больной в первые сутки лечения отмечалась умеренная головная боль. Эти ситуации не потребовали отмены препарата.

Таким образом, предложенная схема системного лечения острого кандидозного вульвовагинита препаратом Румикоз® внутрь по 200 мг в день в течение 3 суток имеет высокую клиническую эффективность (до 96,7%) и приводит к микологической санации в 87% случаев. Дополнительным преимуществом указанной схемы можно считать достаточно быстрое купирование симптомов.

В другом исследовании, проведенном на базе кафедры акушерства и гинекологии Российского университета дружбы наро-

дов [3], под наблюдением находилось 30 женщин в возрасте 18—40 лет с острым кандидозным вульвовагинитом (соответствующие клинические симптомы были подтверждены результатами микроскопического и микробиологического исследования).

83,3% пациенток ранее неоднократно, но, как правило, безуспешно лечились по поводу вульвовагинального кандидоза. Ни одна женщина в течение 6 месяцев до начала лечения Румикозом® не применяла фунгицидные ЛС.

У наблюдаемой группы пациенток была изучена микроэкология влагалища. У всех пациенток были обнаружены грибы рода *Candida* в концентрации выше 10^7 КОЕ/мл. В 36,7% это были *Candida albicans*. В 53,3% случаев причиной вульвовагинального кандидоза стало сочетание *Candida albicans* с другими видами *Candida*.

При первом контрольном обследовании на 7-е сутки от начала лечения все женщины отмечали исчезновение жалоб и указывали на значительное улучшение самочувствия. Через месяц от начала лечения 96,7% женщин отмечали исчезновение жалоб. При гинекологическом осмотре пациенток уже на 7-е сутки исчезали гиперемия, отечность вульвы и влагалища, к концу лечения выделения становились светлыми и слизистыми. После лечения pH вагинального отделяемого у всех пациенток был в пределах нормы. Кольпоскопическая картина приобретала нормальный характер.

Результаты микробиологического исследования подтвердили эффективность проводимой терапии **(табл. 2)**.

Результаты культурального исследования показали, что во время второго контрольного визита микологическое излечение было отмечено у 3 пациенток, у которых во время первого контрольного визита результат культивирования был положительным.

Что касается переносимости препарата, то побочные эффекты имели место у 3 пациенток. Чаще всего это боль в эпигастрии, тошнота, желудочный дискомфорт. Во всех случаях побочные эффекты были легкие и непродолжительные (в первый день лечения) и спонтанно исчезали.

Румикоз® является эффективным ЛС для лечения инфекций слизистой влагалища и вульвы, вызванных разными видами грибов рода *Candida*, особенно смешанных форм, что подтверждает его широкий спектр антимикотической активности.

Высокая эффективность препарата объясняется прежде всего его выраженной липофильностью и более высоким сродством к мембране грибковой клетки по сравнению с другими противогрибковыми ЛС.

Данные проведенных исследований свидетельствуют о том, что Румикоз® можно рекомендовать для широкого применения при кандидозном вульвовагините, особен-

Таблица 2. Результаты микроскопического исследования

	До лечения	Через 7 суток после лечения	Через 1 месяц после лечения
I степень чистоты	10%	13,3%	36,7%
II степень чистоты	26,7%	86,7%	63,3%
III степень чистоты	46,7%	—	—
IV степень чистоты	20%	—	—
Единичные лейкоциты в поле зрения	—	40%	56,7%
До 10 лейкоцитов в поле зрения	16,7%	36,7%	33,3%
11 и более лейкоцитов в поле зрения	83,3%	26,7%	10%
Обнаружены грибы	70%	30%	3,3%
Грибы не обнаружены	30%	70%	96,7%

но при невозможности видовой идентификации возбудителя.

Высокая эффективность Румикоза® при коротком курсе лечения, его хорошая переносимость, широкий спектр антимикотического действия и удобство в применении позволяют считать этот препарат наиболее перспективным в лечении кандидозных вульвовагинитов.

Литература.

1. *Елинов Н.П. Влияние некоторых азоловых препаратов на микромицеты — патогены и условные патогены. Симпозиум: Микозы. Рациональная фармакотерапия. Всероссийская научно-практическая конференция по медицинской микологии (VII Кашкинские чтения). Consilium medicum. Экстравыпуск. 2004.*
2. *Манухин И.Б., Захарова Т.П. Опыт клинического применения препарата Румикоз® в лечении острого кандидозного вульвовагинита. Гинекология, 2004; 1: 19—22.*
3. *Радзинский В.Е., Ордиянц И.М. Вульвовагинальный кандидоз. Новые подходы к лечению. Гинекология, 2004.*

Генитальный герпес

Указатель описаний ЛС

[1] ЛС, зарегистрированное в РФ: Циклоферон.

Генитальный герпес (ГГ; герпес половых органов) — одна из форм герпетической инфекции, передающаяся половым путем, характеризующаяся появлением высыпаний в области половых органов.

Эпидемиология

По данным МЗ РФ, распространенность ГГ неуклонно растет, в 1995 г. она составила 8,8%, в 2000 г. — 18,5%, а в 2001 г. — 19%. В Москве распространенность ГГ составляет 19,7%.

Классификация

Выделяют следующие **клинико-морфологические формы ГГ**:
- первый клинический эпизод первичного ГГ;
- первый клинический эпизод при существующем ГГ;
- рецидивирующий ГГ;
- бессимптомный (атипичный) ГГ.

Этиология и патогенез

ГГ вызывают **2 типа вируса простого герпеса** (ВПГ):
- ВПГ-2 — наиболее часто;
- ВПГ-1 — обычно вызывает поражение губ, лица, рук, туловища, однако в последние годы увеличилась частота ГГ, вызванного этим вирусом, что, по всей видимости, связано с возросшей популярностью орогенитального секса.

Инфицирование происходит при половом контакте с партнером, у которого имеется клинически проявляющаяся или бессимптомная герпетическая инфекция.

Первичное заражение сопровождается размножением вируса в месте инвазии, затем он перемещается по нервному стволу или распространяется гематогенным путем.

Установлено, что ВПГ может длительно персистировать в коже и слизистых оболочках, а также в половых секретах.

В латентном состоянии вирус находится в паравертебральных ганглиях пояснично-крестцового отдела позвоночника на протяжении всей жизни человека.

В механизме реактивации герпетической инфекции важная роль отводится состоянию местного и общего иммунитета, при угнетении которого создаются благоприятные условия для репродукции вируса.

Клинические проявления и симптомы

Первый клинический эпизод первичного ГГ — истинное проявление первичной герпетической инфекции.

У пациенток, которые никогда не отмечали у себя симптомы ГГ и у которых в крови отсутствуют антитела к ВПГ, в среднем через 3—9 суток после полового контакта с инфицированным в области наружных половых органов появляются сгруппированные болезненные пузырьки, которые превращаются в пустулы, вскрывающиеся с образованием язв и серых корочек.

У женщин герпетические высыпания располагаются во влагалище, на половых губах и в области наружного отверстия мочеиспускательного канала. Внешний вид шейки матки обычно не изменен, однако иногда поверхность ее может быть гиперемированной, рыхлой, покрытой эрозиями и гнойным экссудатом. Новые высыпания могут появляться на протяжении 7—10 суток от начала заболевания, сопровождаются болью, зудом, парестезией, повышением температуры тела, ознобом, недомоганием, лимфаденитом, дизурическими явлениями (в 80% случаев возникают до появления высыпаний). Важно подчеркнуть, что выраженность клинических проявлений и общей интоксикации зависит от состояния общего и местного иммунитета пациенток. Продолжительность первого эпизода без лечения составляет 2—3 недели, тогда как продолжительность рецидива заболевания обычно не превышает 5—7 дней.

В 13—35% случаев может наблюдаться асептический менингит с тошнотой, рвотой, онемением затылка, светобоязнью, головной болью.

У 80% пациенток инфицирование ВПГ не сопровождается клиническими проявлениями.

К **первичному клиническому эпизоду при существующей герпетической инфекции** относятся те случаи, когда симптомы заболевания появляются у лиц, у которых ранее уже выявлялись антитела к ВПГ. Выраженность их, как правило, менее интенсивна, чем при первом эпизоде первичной инфекции, однако провести дифференциальную диагностику между этими клиническими формами затруднительно, и при необходимости уточнения типа ГГ требуются лабораторные тесты.

См. «Диагноз и рекомендуемые клинические исследования».

Рецидивирующий ГГ наблюдается в 50—70% случаев.

Факторы, провоцирующие рецидивы:
- стрессы;
- переутомление;
- менструация.

Клинические проявления рецидивирующего ГГ варьируют от бессимптомного выделения вируса из половых путей до очень болезненных сливных изъязвлений.

В большинстве случаев в продромальном периоде за несколько часов до появления высыпаний пациентки ощущают зуд, жжение, болезненность или покалывание в зоне поражения, в некоторых случаях боль иррадиирует в ногу, паховую область и ягодицы. Чаще во время рецидива вместо истинной язвы образуются микроскопические везикулезно-язвенные очаги. В ряде случаев типичные высыпания отсутствуют, а в области наружных половых органов появляются отечность, чувство дискомфорта, боль и лимфаденит.

В зависимости от частоты обострений выделяют **3 степени тяжести рецидивирующего ГГ**:
- легкого течения — ремиссия не менее 4 месяцев;
- средней тяжести — ремиссия от 2 до 3 месяцев;
- тяжелое течение — ремиссии от нескольких дней до 6 недель.

Атипичная форма ГГ характеризуется реактивацией инфекции, вызванной ВПГ, без развития клинических признаков заболевания, и наблюдается у пациенток с неполноценным специфическим

противогерпетическим иммунитетом или системным иммунодефицитом. Установлено, что в 40—75% случаев ГГ протекает атипично, без типичных герпетических высыпаний не только во время рецидивов заболевания, но и при первом эпизоде.

Наиболее **значимыми жалобами** в этих случаях являются:
- обильные, без запаха выделения из половых путей, не поддающиеся традиционной антибактериальной терапии (85%);
- упорная вульводиния (78,4%);
- тазовый ганглионеврит (30%);
- рецидивирующиеся фоновые заболевания шейки матки (27,8%);
- кандиломы вульвы (17%).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика ГГ, независимо от клинического варианта течения и уровня поражения половой системы, базируется на выявлении возбудителя или его компонентов непосредственно в очаге поражения — половом тракте.

Материалом для исследования служат соскобы эпителиальных клеток наружных половых органов (вульвы) и/или влагалища, цервикального канала, эндометрий.

Лабораторная диагностика инфекции, вызванной ВПГ, не требуется только в том случае, если клиническая картина поражения столь типична, что позволяет поставить диагноз с высокой степенью достоверности.

Для обнаружения ВПГ могут использоваться следующие **методы**:
- вирусологические;
- цитологические;
- иммунологические:
  - — выявление антигена ВПГ (реакции прямой и непрямой иммунофлуоресценции, иммуноферментный анализ);
  - — выявление антител в сыворотке крови (иммуноферментный анализ);
- молекулярно-биологические (полимеразная цепная реакция (ПЦР), дот-гибридизация).

Наиболее приемлемыми для клинической практики методами экспресс-диагностики герпетической инфекции у женщин являются тест-системы, с помощью которых непосредственно в очаге поражения выявляются специфические нуклеотидные последовательности вирусной ДНК (метод дот-гибридизации, ПЦР) или вирусный антиген.

Диагностические системы для определения вирус-специфических антител в крови нельзя использовать в качестве самостоятельного метода диагностики ГГ, однако в комплексе с ранее описанными методами определение титра антител в сыворотке крови может явиться дополнительным маркером заболевания.

Дифференциальный диагноз

При ГГ необходимо проводить дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями:
- сифилисом;
- красным плоским лишаем;
- болезнью Бехчета;
- урогенитальным кандидозом;
- болезнью Крона;
- чесоткой;
- пузырчаткой;
- стрептококковым импетиго.

Клинические рекомендации

Основные задачи противогерпетической терапии:
- уменьшение выраженности клинических проявлений;
- предупреждение развития рецидивов;
- профилактика передачи инфекции половому партнеру или новорожденному.

Выделяют **3 основные схемы лечения ГГ**:
- применение противовирусных ЛС;
- иммунотерапия;
- комбинация противовирусных ЛС с иммуномодуляторами.

При выборе схем лечения ориентируются на:
- частоту рецидивов и тяжесть клинического течения ГГ;

- состояние иммунной системы;
- психосоциальные последствия инфекции;
- наличие факторов риска передачи инфекции половому партнеру или новорожденному.

Терапия противовирусными ЛС

В настоящее время существуют **2 схемы применения противовирусных ЛС**:

- эпизодическая терапия;
- превентивная супрессивная терапия.

Эпизодическая терапия подразумевает прием ЛС во время обострения инфекции и показана пациенткам с редкими, клинически невыраженными обострениями при наличии четкого продромального периода, во время которого необходимо начать прием ЛС:

Ацикловир внутрь 200 мг 5 р/сут, 5 сут ***или***
Валацикловир внутрь 500 мг 2 р/сут, 5 сут ***или***
Фамцикловир внутрь 250 мг 2 р/сут, 5 сут.

Для санации влагалища при подозрении на смешанную инфекцию целесообразно применение:

Повидон-йод во влагалище 200 мг (1 свеча) 2 р/сут, 7 дней или 1 раз перед сном, 14 дней.

Превентивная супрессивная терапия показана в следующих ситуациях:

- пациенткам с тяжелыми и частыми рецидивами ГГ (более 6 обострений в год, менструальный герпес);
- в парах, в которых один из партнеров не инфицирован ГГ и у которого отсутствуют антитела в крови, с целью профилактики передачи инфекции;
- при наличии выраженных психосоциальных и психосексуальных реакций на рецидивы;
- при значительном влиянии инфекции на качество жизни пациента.

ЛС применяют ежедневно, в непрерывном режиме, в течение длительного времени (от 4—6 месяцев до 1—2 лет и более):

Ацикловир внутрь 200 мг 4 р/сут или 400 мг 2 р/сут, длительно ***или***
Валацикловир внутрь 500 мг 1 р/сут, длительно.

Иммунная терапия

На стадии клинико-иммунологической ремиссии пациенткам с ГГ показана **стимуляция неспецифической резистентности организма иммуномодуляторами** (перед началом лечения необходимо оценить интерфероновый статус и определить чувствительность клеток пациенток к различным интерфероногенам):

Двуспиральная РНК лизата дрожжей Sacchazatyces cerevisiae в/м 2 мл 1 р/сут через сутки, 5 инъекций ***или***
Интерферон альфа-2b в прямую кишку 1 млн МЕ (1 свеча) 1 р/сут, 10 сут ***или***
Синтетический гексапептид в/м 1 мл 1 р/сут через сутки, 5 инъекций ***или***
Синтетический мурамилдипептид внутрь 1 табл. 2 р/сут, 10 сут ***или***
Циклоферон в/м 0,25 г 1 р/сут через сутки, 10 инъекций.

В фазе ремиссии возможно также применение **герпетической вакцины** (при тяжелых формах ГГ):

Герпетическая вакцина в/к 0,25 мл 1 раз в 3 дня, 5 инъекций, перерыв 2 нед, затем 0,25 мл 1 раз в 7 дней. 5 инъекций.

Цели вакцинации:

- профилактика инфицирования;
- предупреждение рецидивов ГГ;
- уменьшение выраженности клинических проявлений ГГ.

Через 6 месяцев по такой же схеме проводят ревакцинацию.

Комбинированная терапия

При планировании беременности у пациенток с тяжелым течением ГГ, при невынашивании беременности и выявлении в крови аутоиммунных маркеров (волчаночный антикоагулянт, антитела к хорионическому гонадотропину) показана комбинированная терапия с применением иммуноглобулинов (противовирусные ЛС + иммуноглобулин):

Специфический противогерпетический иммуноглобулин в/м 3 мл 1 раз в 3—5 дней, 6 инъекций.

Оценка эффективности лечения

Критерий эффективности лечения — уменьшение частоты рецидивов ГГ и их продолжительности.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Противовирусные ЛС обычно хорошо переносятся пациентами.

Из побочных эффектов наиболее часто встречаются тошнота и головная боль.

Литература

1. *Борисенко К.К. Генитальный герпес. В кн.: Неизвестная эпидемия: герпес. Под ред. Л.Н. Хахалина. М.: Фармаграфикс, 1997; 75—82.*
2. *Генитальная герпетическая инфекция. Под ред. В.И. Кулакова. М., 2001; с. 29.*
3. *Манухин И.Б., Захарова Т.П. Клиника, диагностика и лечение генитального герпеса у женщин. В кн.: Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. М.: МЕДпресс, 2000; с. 427.*
4. *Марченко Л.А. Генитальная герпетическая инфекция у женщин (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... д.м.н. М., 1997.*
5. *Марченко Л.А., Шуршалина А.В. Обоснование принципов современной терапии генитального герпеса. Гинекология; 3: 76—79.*
6. *Шуршалина А.В. Оптимизация методов лечения генитального герпеса у женщин вне беременности: Автореф. дис. к.м.н. М., 2001.*

Папилломавирусная инфекция половых органов

Указатель описаний ЛС

[1] ЛС, зарегистрированное в РФ: Циклоферон.

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) половых органов — инфекция, передаваемая половым путем, характеризующаяся появлением экзофитных разрастаний на внутренних и наружных половых органах, промежности и в перианальной области, а также другими различными поражениями кожи и слизистых оболочек.

ПВИ привлекает внимание различных специалистов ввиду высокой контагиозности и способности некоторых типов вируса папилломы человека (ВПЧ) инициировать злокачественные процессы.

Эпидемиология

Ежегодно распространенность ПВИ увеличивается, и в настоящее время это одно из наиболее распространенных заболеваний, передающихся половым путем.

При скрининговых обследованиях ВПЧ выявляют у 10—68% молодых женщин.

Классификация

Выделяют следующие **формы обусловленных ВПЧ поражений половых органов**:
- клинические формы (видимые невооруженным глазом):
  - экзофитные кондиломы (типичные остроконечные, папиллярные, папуловидные);
- субклинические формы (не видимые невооруженным глазом и бессимптомные, выявляемые только при кольпоскопии и/или цитологическом или гистологическом исследовании):
  - плоские кондиломы (типичная структура с множеством койлоцитов);
  - малые формы (различные поражения многослойного плоского и метапластического эпителия с единичными койлоцитами);
  - кондиломатозный цервицит/вагинит;
  - инвертированные кондиломы (с локализацией в криптах);
- латентные формы (отсутствие клинических, морфологических или гистологических изменений при обнаружении ДНК ВПЧ);
- цервикальная интраэпителиальная неоплазия (ЦИН) (или плоскоклеточное интраэпителиальное поражение):

— ЦИН I — слабо выраженная дисплазия ± койлоцитоз, дискератоз;
— ЦИН II — выраженная дисплазия ± койлоцитоз, дискератоз;
— ЦИН III — тяжелая дисплазия или карцинома *in situ* ± койлоцитоз, дискератоз;
— микроинвазивная плоскоклеточная карцинома.

Этиология и патогенез

ВПЧ — ДНК-содержащий вирус, который относится к семейству паповавирусов. Характерная особенность этих вирусов заключается в способности вызывать пролиферацию эпителия кожи и/или слизистых оболочек.

В настоящее время описаны более 100 различных типов ВПЧ, характеризующихся тканевой и видовой специфичностью. Установлено, что поражение эпителия урогенитального тракта может вызывать ВПЧ около 30 типов, среди которых выделяют типы низкого (6, 11, 42, 43, 44), среднего (31, 33, 35, 51, 52, 58) и высокого (16, 18, 45, 36) онкологического риска.

Заражение происходит преимущественно половым путем, однако возможно инфицирование при медицинских манипуляциях, новорожденного при прохождении родовых путей матери. В настоящее время не исключен и бытовой путь инфицирования ВПЧ низкоонкогенных типов (при совместном купании или через инфицированную одежду).

Внедрение вируса происходит на уровне незрелых клеток эпителия кожи и слизистых оболочек (базальный слой). Экспрессия вирусом онкопротеидов приводит к снижению способности эпителиальных клеток к апоптозу. В результате на месте внедрения происходит пролиферация клеток эпителия с возникновением разнообразных по форме, величине и структуре экзофитных и эндофитных образований.

Нередко инфицирование не сопровождается появлением клинических проявлений, хотя вирус при этом легко передается половому партнеру.

Активизация ПВИ, как правило, связана с дисбалансом в иммунной системе.

Клинические признаки и симптомы

Проявления ПВИ разнообразны. Наиболее характерны следующие **жалобы**:

- зуд и жжение в области половых органов;
- наличие образования в области наружных половых органов и перианальной области;
- выделения из влагалища;
- диспареуния;
- дизурические явления.

Нередко инфекция протекает бессимптомно, а очаги ПВИ выявляются случайно при осмотре врачом.

Экзофитная форма ПВИ (кондиломы) — наиболее характерный для ПВИ признак. Они представляют собой разрастания соединительной ткани с сосудами внутри, покрытые плоским эпителием, которые выступают над поверхностью кожи и слизистой оболочки, имеют тонкую ножку или широкое основание. Кондиломы проявляются в самых разнообразных вариантах: от маленького бугорка на поверхности кожи/слизистых оболочек (беловатого или коричневого цвета — на коже, бледно-розового или красноватого цвета — на слизистых оболочках) до гигантского опухолевидного образования. Поверхность их не изъязвляется и нередко бывает ороговевшей; основание подвижно, не спаяно с подлежащими тканями; консистенция мягкая или плотная.

На шейке матки экзофитные кондиломы могут иметь вид розовых или сероватых возвышений, которые располагаются как в пределах, так и вне зоны трансформации. Если они небольшие, сливные и кератинизированные, то их бывает трудно отличить от лейкоплакии.

Визуально экзофитные кондиломы можно разделить на 3 разновидности: остроконечные, папиллярные, папуловидные. В клинической практике их нередко объединяют под названием остроконеч-

ная кондилома, что не всегда соответствует клинической картине.

У 18—85% пациенток с экзофитными кондиломами наружных половых органов имеются очаги инфекции во влагалище и на шейке матки в субклинической форме или в сочетании с ЦИН.

Субклиническая форма ПВИ характеризуется поражением плоского эпителия без экзофитного роста. Наиболее часто при этой форме заболевания выявляют изменения на слизистой оболочке шейки матки (типичная плоская кондилома, малая форма с наличием единичных койлоцитов, инвертированная кондилома с локализацией в криптах, кондиломатозный цервицит/вагинит). Это наиболее сложный для идентификации вариант морфологических изменений. В клинической практике все гистологические формы таких поражений объединяют под названием плоская кондилома.

ПВИ может сочетаться с различными гинекологическими заболеваниями:

- вульвовагинитом;
- цервицитом;
- хроническим сальпингоофоритом;
- нарушениями менструального цикла.

Почти закономерно сочетание ПВИ с другими инфекционными заболеваниями, для которых характерно поражение половых органов: сифилисом, гонореей, хламидиозом, генитальным герпесом, трихомониазом, уреаплазмозом, СПИДом, бактериальным вагинозом, урогенитальным кандидозом.

Одной из клинических разновидностей ПВИ, развитие которой связывают с ВПЧ типа 16, является **бовеноидный папулез**. Очаги поражения при этой форме представлены красноватыми или пигментированными пятнами, возможно также появление различных размеров плоских папулезных элементов, которые могут сливаться в бляшки. Поверхность элементов гладкая или бархатистая. Очаги могут быть как одиночными, так и располагаться группами. Заболевание поражает кожу и слизистые оболочки половых органов, реже — перианальную область, промежность и бедра. У женщин чаще всего поражаются малые и большие половые губы, клитор. Описаны случаи поражения слизистой оболочки ротоглотки. В противоположность болезни Боуэна бовеноидные папулы считаются доброкачественными и спонтанно регрессируют, хотя изредка могут принимать злокачественную форму.

Верруциформная эпидермодисплазия — редкое наследственное заболевание, при котором ПВИ приобретает генерализованное хроническое течение. Элементы сыпи при верруциформной эпидермодисплазии напоминают плоские бородавки, а при локализации на туловище — разноцветный лишай. Высыпания на коже обычно крупные, многочисленные, сливающиеся между собой и напоминающие географическую карту. Цвет элементов обычно соответствует цвету нормальной кожи, но может быть розовым или светло-коричневым. В последнем случае элементы напоминают старческие или солнечные кератомы. Для верруциформной эпидермодисплазии довольно характерно возникновение линейных элементов в местах травм (феномен Кебнера). Локализация заболевания может быть разной — лицо, туловище, конечности и т.д., но излюбленными местами можно назвать тыльную поверхность кистей, руки, ноги, лицо и переднюю поверхность туловища.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Минимальный набор диагностических исследований при подозрении на ПВИ включает:

- сбор анамнеза (необходимо обращать внимание на упоминание следующих фактов: наличие бородавок на половых органах, кондилом у полового партнера; заболевание шейки матки в анамнезе, большое число половых партнеров);
- анализ клинических проявлений заболевания;
- расширенную кольпоскопию (обращают внимание на ацетобелый эпителий, йод-негативные участки, мозаику, пунктацию и др.);

- диагностику с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления ДНК ВПЧ (соскоб щеткой с места поражения);
- исследование мазков из шейки матки (мазок по Папаниколау);
- гистологическое исследование биоптатов (показания — нетипичные формы экзофитных кондилом или атипичные кольпоскопические признаки).

Наиболее **специфические признаки ПВИ** по данным гистологического исследования:

- обнаружение койлоцитов, дискератоцитов;
- акантоз (утолщение шиповатого слоя);
- папилломатоз (разрастание соединительнотканных сосочков);
- гиперплазия базального слоя эпидермиса.

Дифференциальный диагноз

Существуют значительные трудности в дифференциальной диагностике эндофитных форм ПВИ и атипичных изменений эпителия, ассоциированных с ВПЧ.

Как правило, при первых отмечается выраженный акантоз с менее характерным дискариозом, чем при ЦИН. По мере нарастания тяжести ЦИН выраженность койлоцитарной атипии уменьшается.

В связи с трудностями в дифференциальной диагностике в последние годы внедряется новая классификация системы Бетесда, в которой ЦИН I и субклиническая ПВИ объединены термином «плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени».

Кроме того, ПВИ иногда приходится дифференцировать от болезни Боуэна, разноцветного лишая, плоских бородавок, солнечного кератоза.

Клинические рекомендации

Деструкция кондилом

Методы деструкции:

- механическое разрушение (уровень доказательности В):
  - физические методы (криодеструкция, лазерокоагуляция, диатермокоагуляция, радиоволновая терапия, электрохирургическое иссечение);
  - прижигание кондилом химическими веществами;
- применение цитостатических ЛС (уровень доказательности С).

Так как полного излечения от ПВИ в настоящее время достичь невозможно, то целью терапии является **деструкция экзофитных кондилом и атипически измененного эпителия**:

Азотная кислота/кислоты органические/меди нитрат, р-р, нанести на поверхность кондилом 1—3 р/нед, при необходимости обработку повторить ***или***

Карболовая кислота/трикрезол, р-р, нанести на поверхность кондилом однократно, при необходимости обработку повторить через 1 нед ***или***

Подофиллотоксин, 0,5% р-р, смазывать пораженные участки кожи и слизистой оболочки 2 р/сут, 3 сут, затем перерыв 4 сут, длительность курса 5 нед ***или***

Подофиллотоксин/α- и β-пелтатины, 10—20% спиртовой р-р, смазывать пораженные участки кожи и слизистой оболочки 1—2 р/нед, 4—5 нед ***или***

Трихлоруксусная кислота, 80—90% р-р, нанести на поверхность кондилом однократно (при необходимости повторно через 3—6 сут) ***или***

Фторурацил, 5% крем, смазывать пораженные участки кожи и слизистой оболочки 1 р/сут на ночь в течение 1 нед или 1 р/нед, 10 нед.

Иммунная терапия

В ряде случаев целесообразно применение иммуномодуляторов **(при обширных поражениях, рецидивирующих и осложненных формах)**. Эти ЛС назначают за 7—10 дней до применения деструктивных методов лечения (иногда терапию продолжают после деструкции):

Интерферон альфа в/м 100 000 МЕ через 2—3 дня, 10 инъекций ***или***

Интерферон альфа-2b, мазь или гель, нанести на пораженные поверхности

1—2 р/сут, 7—10 сут или свечи в прямую кишку или во влагалище 500 000—1500 000 ЕД 2 р/сут, 10 сут ***или***
Синтетический мурамилдипептид 10—20 мг/сут, 10 сут ***или***
Циклоферон в/м 0,25 г через сутки, 10 инъекций.

При сочетании ПВИ с другими ИППП показано лечение последних.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:
- клиническое излечение;
- снижение числа рецидивов.

Женщинам, у которых ранее был выявлен ВПЧ типов 16 и 18, в дальнейшем с целью раннего выявления предраковых изменений шейки матки показано проводить профилактический осмотр, включающий кольпоскопию, ПЦР и мазок по Папаниколау, 2 раза в год.

Ошибки и необоснованные назначения

При изолированной ПВИ назначение **антибактериальных ЛС** нецелесообразно.

Прогноз

В большинстве случаев с течением времени ВПЧ спонтанно исчезает.

Доказано, что 90—100% случаев рака шейки матки связаны с ВПЧ высокоонкогенных типов, при этом заражение в основном происходит в юношеском, а малигнизация — в более зрелом возрасте.

Литература

1. *Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н. Папилловирусная инфекция шейки матки. Гинекология, 2001; 3: 77—81.*
2. *Дубенский В.В. Клинико-эпидемиологические особенности папилломавирусной инфекции и методы лечения. Рос. журн. кожн. венер. бол., 2001; 1: 51—56.*
3. *Козаченко В.П. Рак шейки матки. Совр. онкол., 2001; 2: 2—4.*
4. *Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. М.: Аэрографмедиа, 2001.*
5. *Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция нижнего отдела гениталий: клиника, диагностика, лечение: Автореф. дис. ... д.м н. 2003.*
6. *Calinisan J.H., Chan S.R., King A., Chan P.J. Human Papillomavirus and Blastocyst Apoptosis. J. Assisted Reproduction and Genetics 2002; 3: 132—136.*
7. *Zur Hausen H. Viruses in human tumors — reminiscences and perspectives. Adv. Cancer. Res. 1996; 68: 1—22.*
8. *Russomano F., Reis A., Camargo M., et al. Efficacy in treatment of subclinical cervical HPV infections without CIN. Systemic review. San. Paulo. Mtd. J. Rev. Paul. Med. 2000; 118 (4): 109—115.*

Урогенитальный микоплазмоз

Указатель описаний ЛС

В группу микоплазмозов объединяют заболевания человека, вызываемые микоплазмами.

Выделяют следующие **клинические формы микоплазмозов**:
- респираторный микоплазмоз;
- урогенитальный микоплазмоз (УГМ);
- заболевания суставов микоплазменной этиологии.

Эпидемиология

По различным данным, распространенность УГМ варьируют от 15 до 80%. УГМ в 13—15% выявляют у клинически здоровых людей, в 60—75% случаев — у пациенток с воспалительными заболеваниями мочеполовых органов:
- при циститах — в 60—75% случаев;
- при сальпингоофоритах — в 70—85%;
- при эндометритах — до 40%.

Факторы риска развития УГМ:
- беспорядочная половая жизнь;
- гиперэстрогения;
- иммунодефицитное состояние.

Классификация

Классификация УГМ:
- свежий (острый, подострый, вялотекущий);
- хронический;
- носительство микоплазменной инфекции.

По преобладающим клиническим проявлениям выделяют:
- цистит, уретрит;
- вульвовагинит;
- эндоцервицит;
- эндометрит;
- сальпингит и т.д.

Этиология и патогенез

Термином «микоплазмы», как правило, обозначают все микроорганизмы семейств *Mycoplasmataceae* и *Acholeplasmataceae*.

В настоящее время известно более 100 видов микоплазм.

Человек является хозяином по крайней мере 14 видов микоплазм, большинство из которых, по-видимому, являются комменсалами.

Патогенными свойствами обладают следующие микоплазмы:

- *Mycoplasma genitalium;*
- *M. fermentans;*
- *M. hominis;*
- *M. penetrans;*
- *M. pneumoniae;*
- *Ureaplasma urealyticum.*

В настоящее время этиологическая роль *M. hominis, M. genitalium, M. fermentans, U. urealyticum* считается доказанной в развитии следующих заболеваний:

- негонококкового уретрита у мужчин, эпидидимита, простатита;
- цистита, бесплодия, воспалительных процессов в органах малого таза, невынашивания беременности, преждевременных родов, перинатальной патологии, мертворождений у женщин.

Внедрение микоплазм в макроорганизм происходит воздушно-капельным или контактно-бытовым и половым путем через слизистые оболочки. **Преимущественный путь распространения УГМ** — половой. Возможны также различные пути передачи инфекции от матери плоду.

См. главу «Особенности течения беременности при инфекционных заболеваниях, протекающих с поражением половых органов», подглаву «Урогенитальный микоплазмоз и беременность».

Один из основных факторов, обусловливающих патогенность микоплазм, — их способность прикрепляться к мембране клетки хозяина. Контакт между мембранами микоплазм и клеток хозяина настолько тесный, что можно сделать предположение о слиянии контактирующих мембран. В результате взаимодействия микоплазм и клеток возможно изменение антигенного состава взаимодействующих мембран и как следствие — индукция различных аутоиммунных реакций. Адсорбция микоплазм на лимфоцитах приводит к иммуносупрессивному эффекту.

Инфекции, вызываемые микоплазмами, имеют следующие характерные черты:

- по клинико-морфологическим признакам микоплазменные инфекции сходны с заболеваниями, вызываемыми другими микроорганизмами: хламидиями, вирусами, грибами, а также химическими веществами, т.е. сходны с другими полиэтиологическими заболеваниями; они не имеют собственных клинических проявлений, что весьма осложняет диагностику и свидетельствует о необходимости применения лабораторной диагностики и получения эпидемиологических данных;
- микоплазменные инфекции могут протекать остро, но чаще характеризуются хроническим рецидивирующим течением;
- развитие микоплазмозов в значительной степени определяется чувствительностью хозяина к этой инфекции;
- характер патологического процесса зависит от входных ворот инфекции;
- микоплазменные инфекции часто сопровождаются различными иммунопатологическими реакциями, которые осложняют и во многом определяют течение заболевания;
- микоплазмы могут вызывать локальную инфекцию и не проникать в подлежащие ткани. Однако часто наблюдается диссеминация возбудителя в тканях и органах, что приводит к распространению процесса;
- для микоплазменных инфекций характерна длительная персистенция возбудителя в инфицированном организме. Причинами являются широкая вариабельность мембранных белков, генетическое разнообразие микоплазм и, следовательно, их способность ускользать от иммунного надзора хозяина.

Ниже представлены **основные характеристики микоплазм**, наиболее часто вызывающие УГМ:

- ***M. hominis*** способна адсорбироваться на различных эукариотических клетках организма человека, в т.ч. на сперматозоидах, и вызывать в клетках хромосомные аберрации;

- *M. genitalium* содержит мембранный антиген, сходный с таковым у *M. pneumoniae*, в силу чего имеет сходные свойства. Обнаруживается не только в урогенитальном тракте, но и в зеве;
- *M. fermentans* обладает выраженными иммунопатологическими свойствами, способна сливаться с лимфоцитами человека, индуцировать синтез интерлейкинов;
- *U. urealyticum* — гетерогенная группа микроорганизмов. В настоящее время выделяют 14 серотипов, которые можно объединить в 2 биовара: Parvo и T-960. Однако роль отдельных серотипов остается невыясненной из-за отсутствия стандартных методик их определения и присутствия нескольких различных серотипов у одного человека. *U. urealyticum* обладают протеазной активностью против IgA человека, в результате чего иммуноглобулины теряют способность связывать антигены уреаплазм и предотвращать развитие инфекции.

Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления УГМ не имеют характерных признаков. Наиболее частыми жалобами пациенток являются легкий зуд и жжение в области половых органов, дизурические явления.

При обследовании в 40—50% выявляется вульвовагинит, в 45—50% — бактериальный вагиноз, в 50—60% — эндоцервицит, в 40—45% — цистит.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Основное место в диагностике УГМ принадлежит лабораторным методам.

Применяют **3 группы методов**:
- культуральное исследование;
- иммунологические методы выявления антигенов микоплазм и антител к ним в сыворотке крови;
- молекулярно-биологические методы.

Материал для исследования: мазки из влагалища, цервикального канала, сыворотка крови (для некоторых иммунологических методов).

Достоинство культурального метода — 100% специфичность и возможность получения чистой культуры для дальнейшего исследования выделенных штаммов и, в частности, определения их чувствительности к основным противомикробным ЛС.

Недостатки — низкая чувствительность, связанная с трудностью подбора питательных сред, большим числом штаммов, неспособностью некоторых из них расти в отсутствие живых клеток и длительностью культивирования.

Иммунологические методы, направленные на выявление антигенов:
- реакция агрегат-гемагглютинации позволяет выявить антигены микоплазм в сыворотке крови пациенток. Минимальный диагностический титр 1:8;
- иммуноферментный анализ — минимальный диагностический титр 1:200;
- реакция непрямой иммунофлуоресценции — результат считается положительным при выявлении не менее 10 светящихся гранул (микоплазм на мембранах клеток);
- реакция прямой иммунофлуоресценции.

Антитела к микоплазмам в сыворотке крови могут быть выявлены с помощью различных реакций. Однако при УГМ данные методы малоинформативны из-за слабой антигенности возбудителей и сопутствующего этому заболеванию иммунодефицитного состояния.

К молекулярно-биологическим методам диагностики относится полимеразная цепная реакция (ПЦР), позволяющая выявить фрагменты ДНК возбудителя в исследуемом материале (считается наиболее информативным методом диагностики УГМ).

Дифференциальный диагноз

Так как УГМ не имеет специфических клинических проявлений, необходимо проводить дифференциальную диагностику

с другими заболеваниями, передающимися половым путем (ЗППП).

Клинические рекомендации

Критериями для назначения этиотропной терапии при выявлении УГМ следует считать:

- клинические проявления воспалительного процесса урогенитального тракта;
- предстоящие оперативные или инвазивные вмешательства (роды, аборт, введение ВМС и т.д.);
- бесплодие, если все другие причины устранены;
- беременность с отягощенным акушерским анамнезом (выкидыши, преждевременные роды, мертворождение, перинатальная патология) и осложненным течением данной беременности.

При выявлении урогенитальных микоплазм в низких титрах (менее 1000 КОЕ/мл) и в отсутствие клинических проявлений патологического процесса возможно рассматривать наличие микоплазм как носительство, при этом антибактериальная терапия не требуется.

Противомикробная терапия

Представители семейства *Mycoplasmataceae* чувствительны к противомикробным ЛС следующих фармацевтических групп:

- тетрациклинам;
- макролидам;
- линкозамидам;
- аминогликозидам;
- фторхинолонам.

С учетом этого проводят лечение урогенитального микоплазмоза:

Азитромицин внутрь 0,25 мг 1 р/сут, 6 сут ***или***
Гентамицин в/м 0,08 г 3 р/сут, 7 сут ***или***
Джозамицин внутрь 500 мг 3 р/сут, 7—10 сут ***или***
Доксициклин внутрь 0,1 г 2 р/сут, 10 сут ***или***
Кларитромицин внутрь 0,25 мг 2 р/сут, 10 сут ***или***
Метациклин внутрь 0,3 г 4 р/сут, 10 сут ***или***
Мидекамицин внутрь 0,4 г 3 р/сут, 10 сут ***или***
Офлоксацин внутрь 0,2—0,4 г 3 р/сут, 10 сут ***или***
Рокситромицин внутрь 0,15 г 2 р/сут 10 сут ***или***
Тетрациклин внутрь 0,5 г 4 р/сут, 10 сут ***или***
Эритромицин внутрь 0,5 г 4 р/сут, 10 сут.

Учитывая частое сочетание УГМ с инфекцией, вызванной бактероидами, анаэробами и грибами, в схемы антибактериальной терапии должны быть включены метронидазол и противогрибковые ЛС:

Метронидазол внутрь 0,25 г 3 р/сут, 10 сут
\+
Итраконазол внутрь 100 мг 2 р/сут, 5—10 сут ***или***
Нистатин внутрь 500 000 ЕД 4 р/сут, 5—10 сут ***или***
Флуконазол внутрь 150 мг, однократно.

Энзимная терапия

Антибактериальную терапию целесообразно проводить на фоне применения протеолитических ферментных препаратов или системных энзимов, потенцирующих действие антибиотиков:

Системные энзимы внутрь 1—5 драже 3 р/сут, не менее 10 сут ***или***
Химотрипсин в/в 5—10 мг 2 р/сут, 10 сут.

Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения оценивается через 3—4 недели после его окончания.

Критерии излеченности — отрицательные результаты лабораторного исследования в отсутствие клинических признаков заболевания.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Соответствуют таковым при применении конкретных антибиотиков.

Ошибки и необоснованные назначения

Сульфаниламиды, пенициллины и цефалоспорины — антибактериальные ЛС, применение которых при УГМ необоснованно, т.к. микоплазмы не обладают клеточной стенкой, на которую направлено воздействие этих ЛС.

10—25% *U. urealyticum* не чувствительны к тетрациклину; *M. hominis* не чувствительна к эритромицину.

Прогноз

Для УГМ в большинстве случаев характерно длительное рецидивирующее течение.

Для уреаплазменной инфекции характерна длительная персистенция возбудителя. Специфическая терапия, приводящая к клиническому улучшению, часто не обеспечивает элиминации возбудителя, который может активизироваться под влиянием различных факторов:

- присоединение другой инфекции, вызванной как патогенными, так и условно-патогенными микроорганизмами;
- изменение гормонального фона (гиперэстрогения и др.);
- изменение иммунного состояния организма.

Литература

1. *Макагян В.С. Патофизиологические, нейроэндокринные, перинатальные особенности невынашивания беременности, обусловленные негонококковой урогенитальной инфекцией: Автореф. дис. … к.м.н. Ереван, 1993.*
2. *Подзолкова Н.М, Истратов В.Г. и др. Инфекционные аспекты неразвивающейся беременности. III Российский форум «Мать и дитя»: Тезисы докладов. М., 2001.*
3. *Раковская И.В. Микоплазмы и микоплазмозы человека: Руководство для врачей. М., 1999.*
4. *Танаков А.И. Структурно-функциональные особенности внеплацентарных оболочек при беременности, отягощенной микоплазменной инфекцией: Автореф. дис. … к.м.н. СПб., 1992.*
5. *Туманова Ю.В., Кудашов Н.И. Роль микоплазменной инфекции в клиническом течении смешанных вирусно-бактериальных инфекций у новорожденных. III Российский форум «Мать и дитя»: Тезисы докладов. М., 2001.*
6. *Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции: Руководство для врачей. СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2002.*
7. *Шаджил Кизхакку Витил Педин Хара Поял. Результаты обследования новорожденных со смешанной и микоплазменной инфекцией: Автореф. дис. … к.м.н. М., 1998.*
8. *Barile M.F., Crabowski M.W., Stephens E.B., et al. Micoplasma hominis-tissue cell interactions: a review with new observations on phenotypic and genotypic properties. Sexually. Trand. Dis.; 10: 345—344.*
9. *Ghezzi F., Gomez R., et al. Elevated interleikin-8 concentration in amniotic fluid of mother whose neonates subsequently developed bronchopulmonary distress. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1998; 78 (1).*
10. *Rasin S., Yogev D., Naot Y. Molecular biology and pathogenecity of mycoplasmas. Microbiology and Molecular Biology Reviews 1998; 1094—1156.*
11. *Stephens E.B., Aulakh G.S., Rose D.L., Tully J.G., Barile M.F. Interspecies and intraspecies DNA homology among established species of Acholeplasma: a review Yale. J. Biol. Med. 1983; 56: 729—735.*

Урогенитальный хламидиоз

Указатель описаний ЛС

[1] ЛС, зарегистрированное в РФ: Иммуномакс.
[2] ЛС, зарегистрированное в РФ: Тамерит.
[3] ЛС, зарегистрированное в РФ: Циклоферон.
[4] ЛС, зарегистрированное в РФ: Имунофан

Урогенитальный хламидиоз (УХ) — высококонтагиозное инфекционное заболевание, передающееся половым путем, ведущее к развитию воспалительных изменений органов мочеполовой системы и оказывающее существенное влияние на генеративную функцию.

Эпидемиология

В настоящее время во всем мире отмечается тенденция к повышению заболеваемости хламидиозом, особенно среди молодых женщин, только что вступивших в период половой активности.

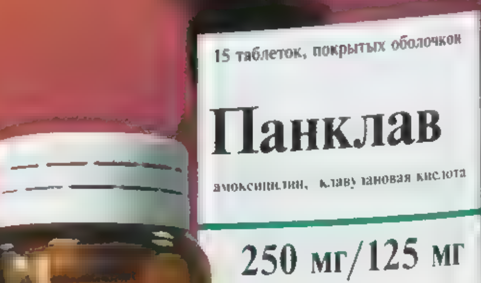
В США и странах Скандинавии распространенность хламидийной инфекции среди всех заболеваний, передающихся половым путем, составляет 5%, в России — 19%.

Статистика, основанная на регистрации заболеваемости УХ в России и проводимая с 1993 г., свидетельствует о ежегодном увеличении числа пациенток. Лишь в 2000 г. зафиксировано незначительное снижение числа случаев впервые установленного диагноза хламидийной инфекции.

Классификация

Выделяются следующие **клинические формы УХ** у женщин:

- острый (свежий, неосложненный) хламидиоз нижних отделов мочеполового тракта:
  — цервицит;
  — бартолинит;
  — уретрит;
  — парауретрит;
- хронический (длительно текущий, персистирующий или рецидивирующий, осложненный) хламидиоз органов малого таза и других мочеполовых органов:
  — эндометрит;
  — сальпингит;
  — сальпингоофорит;


15 таблеток, покрытых оболочкой
Панклав
амоксициллин, клавулановая кислота
250 мг/125 мг


Панклав




Hemofarm

— перигепатит;
— периаппендицит;
— пельвиоперитонит;
- носительство хламидийной инфекции.

Этиология и патогенез

Возбудитель УХ *Chlamydia trachomatis* серотипов D-K — грамотрицательные облигатные внутриклеточные бактерии небольших размеров. *C. trachomatis* характеризуется наличием в своем жизненном цикле двух форм, различающихся по морфологическим и биологическим свойствам:
- внеклеточные формы (элементарные тельца) — метаболически неактивные формы возбудителя, устойчивые к антибактериальным ЛС, ответственные за передачу инфекции от одного хозяина другому;
- внутриклеточные формы (ретикулярные тельца) — метаболически активные неинфекционные внутриклеточные формы, обеспечивающие размножение *C. trachomatis*.

Продолжительность полного цикла развития *C. trachomatis* составляет 48—72 ч.

Источником инфекции являются лица с клинически проявляющимся или бессимптомным УХ.

Механизм передачи инфекции — контактный, **пути передачи** — половой и контактно-бытовой. Возможно также вертикальное инфицирование плода *(см. главу «Особенности течения беременности при инфекционных заболеваниях, протекающих с поражением половых органов», подглаву «Урогенитальный хламидиоз»).*

Возбудитель *C. trachomatis* обладает высокой тропностью к цилиндрическому эпителию, в связи с чем первичный очаг инфекции, как правило, локализуется в мочеиспускательном и цервикальном каналах.

В патогенезе УХ можно условно выделить следующие **стадии**:
- инфицирование;
- формирование первичного очага инфекции;
- внутриклеточное размножение *C. trachomatis*, ведущее к развитию воспалительного процесса в пораженных клетках и распространению инфекции (эта стадия характеризуется появлением клинических проявлений заболевания);
- органические и функциональные изменения различных органов и систем на фоне развившихся иммунных реакций.

Инфицированию органов малого таза способствуют следующие факторы:
- истмико-цервикальная недостаточность;
- искусственное прерывание беременности;
- оперативные вмешательства гинекологического профиля;
- прием контрацептивов;
- установка внутриматочных средств.

Клинические признаки и симптомы

Инкубационный период варьирует от 5 до 30 дней (в среднем 14—21 день).

Самая частая клиническая форма УХ — **хламидийный цервицит**, протекающий у большинства женщин (до 80%) бессимптомно. Лишь у 1/3 пациенток наблюдаются:
- дизурические явления;
- зуд и жжение в области промежности;
- слизисто-гнойные выделения из влагалища;
- тянущие боли внизу живота.

При осмотре с помощью зеркал:
- шейка матки может быть как нормальной, так и гиперемированной окраски, отечной;
- вокруг наружного зева обнаруживаются эрозии, нередко лимфоидные фолликулы, характерные только для хламидийного цервицита;
- выделения из цервикального канала обильные, слизисто-гнойные.

Одновременно с шейкой матки возможно поражение мочеиспускательного канала и парауретральных желез, реже — слизистой оболочки прямой кишки и боль-

ших желез преддверия влагалища (бартолиниевых желез).

Хламидийный бартолинит протекает с маловыраженной клинической картиной. При пальпации воспаленной бартолитевой железы из устья выводного протока выделяется мутное содержимое. При распространении воспалительного процесса на прилежащие ткани образуется болезненный инфильтрат.

У 4,5% женщин с хламидийным цервицитом возможно развитие **перигепатита**, у 2% — **периаппендицита** (воспаление брюшины, покрывающей данные органы). При этом температура тела не повышена, СОЭ увеличена, имеются выделения из влагалища, разной степени выраженности боли в области указанных органов, симптомы раздражения брюшины.

Хламидийный эндометрит развивается медленно, характерны следующие клинические проявления:

- боли внизу живота;
- мено- и метрорагии;
- при бимануальном исследовании: пальпация матки болезненна, пальпация областей придатков безболезненна.

Изолированный хронический хламидийный эндометрит встречается редко, чаще он сочетается с хроническим сальпингитом или сальпингоофоритом, для которых характерны:

- тупые, ноющие боли внизу живота, крестцовой области, усиливающиеся при напряжении;
- болезненность придатков при бимануальном исследовании.

Хламидийный пельвиоперитонит развивается как осложнение сальпингита и сальпингоофорита. На фоне жалоб, характерных для сальпингита, появляются резкие боли внизу живота, отмечается напряжение мышц передней брюшной стенки, симптомы раздражения брюшины, задержка стула, метеоризм, повышение температуры тела до 38—40° С (однако температура тела может быть и субфебрильной), тахикардия, выраженный лейкоцитоз.

Синдром Фитц—Хью—Куртиса — сочетание острого хламидийного перитонита и острого фиброзного перигепатита. Встречается у молодых сексуально активных женщин. Для этой формы заболевания характерно сочетание признаков перитонита и острого холецистита.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Клинические проявления УХ неспецифичны. Диагностика основывается на данных **лабораторных исследований**.

Используют методы, направленные на выявление *C. trachomatis* или его антигенов в материале, полученном из мочеиспускательного и цервикального каналов:

- метод прямой иммунофлуоресценции с моноклональными антителами;
- культуральное исследование;
- полимеразную/лигазную цепную реакцию;
- иммуноферментный анализ;
- ДНК-, РНК-гибридизацию.

Диагноз считается верифицированным в случае обнаружения *C. trachomatis* с помощью двух методов, один из которых — ПЦР.

Определение титра антител к *C. trachomatis* в сыворотке крови носит вспомогательный характер, однако при динамическом наблюдении позволяет судить об активности процесса.

При невыявленном источнике инфицирования необходима постановка комплекса серологических реакций на сифилис, определение антител к ВИЧ, гепатиту В и С (до начала лечения и через 3 месяца после него).

Дополнительные исследования при осложненном УХ:

- клинический анализ крови и мочи;
- биохимический анализ крови и общий анализ мочи;
- трансабдоминальное УЗИ органов малого таза;
- иммунный статус (интерфероновый статус с определением чувствительности интерферонпродуцирующих клеток к иммуномодуляторам);
- аспирация содержимого полости матки (при подозрении на хламидийный эндометрит);

- диагностическая лапароскопия с биопсией маточных труб, спаек, забором экссудата (для уточнения характера бесплодия, при необходимости — с целью дифференциальной диагностики с острой хирургической и гинекологической патологией).

Дифференциальный диагноз

В комплекс диагностических мероприятий при дифференциальной диагностике хламидийной инфекции с другими заболеваниями, передающимися половым путем, у всех пациенток с УХ должны быть включены ПЦР (для выявления специфических возбудителей) и культуральное исследование отделяемого из влагалища и цервикального канала (для выявления условно-патогенной флоры).

Клинические рекомендации

Пациенток с УХ следует информировать о том, что их половые партнеры подлежат обследованию, а при необходимости и лечению.

Следует рекомендовать воздерживаться от половых контактов без предохранения барьерным методом до микробиологически доказанного излечения.

Основное место в лечении УХ принадлежит противомикробным ЛС.

Как способ первичной профилактики при незащищенном половом акте используют:

Хлоргексидин во влагалище 0,016 г (1 свеча) не позднее 2 ч после незащищенного полового акта (независимо от фазы менструального цикла).

Неосложненный урогенитальный хламидиоз

ЛС выбора:

Азитромицин внутрь 1 г, однократно ***или***

Доксициклин внутрь 100 мг 2 р/сут, 7 сут.

Альтернативные ЛС:

Джозамицин внутрь 500 мг 3 р/сут, 7—10 сут ***или***

Кларитромицин внутрь 250 мг 2 р/сут, 7 сут ***или***

Кларитромицин пролонгированный внутрь 500 мг 1 р/сут, 10 сут ***или***

Офлоксацин внутрь 200 мг 2 р/сут, 7 сут ***или***

Рокситромицин внутрь 150 мг 2 р/сут, 7 сут ***или***

Эритромицин внутрь 500 мг 4 р/сут (основание) или 800 мг 2 р/сут (этилсукцинат), 7 сут.

Осложненный урогенитальный хламидиоз

При осложненном УХ применяются те же ЛС, что и при неосложненном. Длительность лечения обычно составляет не менее 14—21 суток.

Предпочтительно назначение азитромицина:

Азитромицин внутрь 1 г 1 р/нед, 3 нед.

При хламидийном перитоните необходимо стационарное лечение с использованием в/м и в/в форм антибиотиков, дезинтоксикационной терапии, в ряде случаев возможно хирургическое вмешательство.

При лечении беременных женщин назначают ЛС выбора:

Амоксициллин 500 мг п/о 3 р/день, 7 дней ***или***

Клацид СР (кларитромицин) является одним из самых активных макролидов в отношении *C. trachomatis* и *Ureaplasma urealyticum*. По показателю МПК к хламидиям он превосходит азитромицин в 17 раз, рокситромицин — в 4 раза и джозамицин — в 2 раза. В отношении такого микроорганизма, как *U. Urealyticum*, кларитромицин демонстрирует один из лучших показателей в классе (Гинекология, приложение № 1, 2004).

Клацид СР — это новая форма кларитромицина пролонгированного действия, которая принимается 1 раз в сутки. Улучшенный фармакокинетический профиль позволяет не только повысить комплаентность больных, но и снизить число побочных эффектов со стороны ЖКТ (Adam D. Clin. Ther. 2001; 23: 585—595).

Джозамицин 750 мг п/о 2 р/день, 7 дней ***или***

Эритромицин (основание) 500 мг п/о 4 р/день, 7 дней.

Альтернативные ЛС:

Азитромицин 1 г п/о, однократно ***или***

Эритромицин (основание) 250 мг п/о 4 р/день, 14 дней ***или***

Эритромицин (этилсукцинат) 800 мг п/о 4 р/день, 7 дней или 400 мг п/о 4 р/день, 14 дней.

Персистирующая инфекция

При персистирующей инфекции назначение противомикробных ЛС нецелесообразно, т.к. в этом состоянии *C. trachomatis* не проявляют метаболическую активность, а эффективные против этих микроорганизмов антибиотики оказывают лишь бактериостатическое действие. В этих случаях рекомендуется **коррекция выявленных нарушений иммунного статуса**:

Иммуномакс в/м 100—200 ЕД 1 р/сут через день, 6 инъекций ***или***

Имунофан п/к или в/м 0,05 мг 1 р/сут через день, 10—15 инъекций ***или***

Тамерит в/м 100 мг 1 р/сут, 10 сут, затем 100 мг 1 раз в 2—3 сут, 15—20 инъекций ***или***

Циклоферон в/м 0,25—0,5 г 1 р/сут на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26 и 29-е сут.

Урогенитальный хламидиоз и беременность

Особенности лечения УХ на фоне беременности описаны в соответствующей главе.

См. главу «Особенности течения беременности при инфекционных заболеваниях, протекающих с поражением половых органов», подглаву «Урогенитальный хламидиоз и беременность».

Оценка эффективности лечения

Критерий излечения УХ: отрицательные результаты лабораторного исследования в отсутствие клинических проявлений заболевания.

Контрольное культуральное исследование должно проводиться у обоих половых партнеров. Из-за риска получения ложноотрицательных результатов это исследование необходимо проводить не ранее чем через 14 суток после завершения терапии. Метод прямой иммунофлуоресценции или ПЦР следует применять не ранее чем через 4—6 недель после окончания терапии.

При выявлении *C. trachomatis* при контрольном обследовании необходим повторный курс антибактериальной терапии с использованием ЛС других фармацевтических групп.

Клацид СР (кларитромицин) обладает собственным противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом. Кларитромицин обладает наибольшей ингибирующей активностью в отношении воспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли, IL-2 и др.) в сравнении с другими макролидами.(Monikawa K., et al., International Journal of Antimicrobial Agents, Jan., 2002; 191, 53—59). А также повышает активность клеток Т-киллеров, Т клеток, продуцирующих гамма-интерферон и интерлейкин 4 (Hamada K., et al., Chemotherapy, Jan. 2000; 46 (1): 49—61).

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты противомикробных ЛС подробно описаны в I разделе этой книги.

Ошибки и необоснованные назначения

Сульфаниламиды, пенициллины и цефалоспорины I и II поколения — противомикробные ЛС, применение которых при УХ нерационально. Эти ЛС обладают низкой антибактериальной активностью против *C. trachomatis* и могут способствовать персистированию инфекции.

Прогноз

В большинстве случаев прогноз благоприятный, однако при длительном хроническом течении возможно развитие спаечного процесса, трубно-перитонеального бесплодия.

Литература

1. *Гранитов В.М. Хламидиозы. М.: Медицинская книга, 2000; 21—146.*
2. *Делекторский В.В. Комплексный подход к лечению хламидийной и уреаплазменной и хламидийно-гарднереллезной инфекции урогенитального тракта. Вестн. дерматол., 1991; 9: 79—80, 147—148.*
3. *Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы: Клинические лекции. Под ред. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс, 1999.*
4. *Прилепская В.Н., Абуд И.Ю. Хламидийная инфекция в акушерстве и гинекологии. Рус. мед. журн., 1998; 5: 284—289.*
5. *Савичева А.М., Башмакова М.А. Урогенитальный хламидиоз у женщин и его последствия. Под ред. Э.К. Айламазяна. М.: Медицинская книга, НГМА, 1998; 5—94.*
6. *Устюжанина Л.А. Хламидийная инфекция: клинические аспекты. Гинекология, 2000.*



Зитролид® — новый антибактериальный препарат в лечении урогенитального хламидиоза и микоплазмоза

Известно, что урогенитальный хламидиоз — наиболее распространенная в европейских странах бактериальная инфекция, передающаяся половым путем. Довольно часто, особенно у женщин, она является нераспознанной, приводя к заражению половых партнеров и к отдаленным осложнениям, включающим не только хронические воспалительные процессы, но и бесплодие, и нарушение фертильности.

C. trachomatis преимущественно поражает клетки цилиндрического эпителия. Даже при смешанной инфекции не всегда имеются заметные клинические симптомы. Выраженность хламидийной инфекции определяется вирулентностью возбудителя, длительностью заболевания, состоянием иммунной системы. Первичным и наиболее частым проявлением инфицирования у женщин являются цервициты. Выделения из цервикального канала мацерируют многослойный плоский эпителий, вызывая его десквамацию. Первичные кольпиты хламидийной этиологии встречаются реже, что обусловлено неспособностью хламидий развиваться в многослойном плоском эпителии. Среди поражений нижнего отдела урогенитального тракта встречаются хламидийные уретриты. Они редко имеют специфические проявления и не сопровождаются, как правило, дизурическими явлениями. Согласно современным европейским стандартам, азитромицин входит наряду с доксициклином как один из двух препаратов первичного выбора в рекомендуемую схему лечения взрослых, подростков и детей весом более 45 кг при урогенитальной инфекции, вызываемой *Chlamydia trachomatis*.

В настоящее время для клинического применения после государственной экспертизы разрешен новый отечественный препарат **Зитролид**® ОАО «Отечественные лекарства» (Щелковский витаминный завод), выпускаемый в желатиновых капсулах, содержащих 0,25 г азитромицина. Азитромицин обладает бактерицидным действием, а в дозе 1,0 г его концентрация в тканях в 10—100 раз выше, чем в сыворотке, и существенно превышает терапевтический уровень МПК (0,125 мкг/мл) для *Chlamidia trachomatis*.

Тест на биоэквивалентность Зитролида® оригинальному препарату Сумамед проведен в лаборатории фармакокинетики НТЦ «Лекбиотех». Полученные значения относительной биодоступности двух тестируемых препаратов позволяют сделать вывод о биоэквивалентности капсул Зитролида® оригинальному препарату.

Специалистами Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны РФ (В.В. Гладько, С.А. Масюкова, О.Н. Померанцев) проведено клиническое изучение препарата Зитролид® в терапии урогенитального хламидиоза

Цель исследования — установить эффективность и безопасность Зитролида® при различных режимах дозирования. В исследование были включены 30 пациентов (12 женщин и 18 мужчин) в возрасте от 18 до 30 лет с клинически и лабораторно подтвержденным диагнозом. По длительности заболевания пациенты распределились следующим образом: до 1 мес — 8, до 6 мес — 18 и более 1 года — 6 пациентов.

Распределение пациентов по топическому диагнозу было следующим. Женщины: у 3 обнаружен цервицит, у 6 — эндоцервицит, у 3 — сальпингоофорит; мужчины: у 9 — передний уретрит и у 9 — хронический простатит.

Больные были разделены на 3 подгруппы по 10 пациентов в каждой, сопоставимые по возрастному составу и топическому диагнозу. Зитролид® назначался в следующем порядке: в 1-й группе — по 1,0 г на 1-й, 7-й и 14-й день (курсовая доза — 3,0 г); во 2-й группе — по 1,0 г в 1-й день, а затем по 0,5 г в последующие 4 дня (курсовая доза — 3,0 г); в 3-й группе — по 1,5 г в 1-й день, а затем по 0,5 г в последующие 7 дней (курсовая доза — 5,0 г).

При использовании культурального метода золотого стандарта у наблюдаемых пациентов этиологическое излечение было подтверждено у 29 (96,6%). Оно отсутствовало только в одном случае осложненного хламидиоза (эндоцервицит, сальпингоофорит).

Клиническое излечение наступило у 27 (90%) пациентов. Его отсутствие (по данным ретроспективного анализа) у 3 пациентов было связано с хроническим простатитом.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

- Зитролид® высокоэффективен в лечении урогенитального хламидиоза при всех режимах дозирования. При этом следует отметить: увеличение курсовой дозы препарата до 5,0 г может привести к ухудшению его переносимости пациентами в процессе лечения, а эффективность сопоставима с эффективностью курсовой дозы 3,0 г;
- Зитролид® может быть рекомендован как препарат выбора для лечения урогенитального хламидиоза.

Специалистами кафедры акушерства и гинекологии и кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова под руководством профессора Б.Н. Новикова и В.В. Тец было проведено сравнительное исследование эффективности и переносимости Зитролида® (азитромицин) и доксициклина (Юнидокс Солютаб) в лечении урогенитального хламидиоза и микоплазмоза.

Пациенты были распределены на 2 группы по 30 человек в каждой.

Пациентам одной группы назначался Зитролид® (азитромицин) по следующей схеме: 1,0 г в 1-й день лечения однократно, затем по 0,5 г однократно в течение 4 дней. Курсовая доза — 3,0 г.

Пациентам второй группы был назначен доксициклин (Юнидокс Солютаб) по схеме: 100 мг 2 р/день в течение 10 дней. Курсовая доза — 2 г.

Лечение Зитролидом®, как правило, хорошо переносилось больными. Большинство побочных эффектов было связано с реакцией ЖКТ и проявлялось тошнотой, изжогой, отрыжкой и чувством дискомфорта в области желудка. Эти эффекты имели легкий характер и не потребовали специального лечения, прекращения или приостановки антибактериальной терапии.

Анализируемые побочные эффекты в 2,8 раза чаще встречались при использовании доксициклина.

Оценки переносимости, данные больными и врачами Зитролиду®, значимо выше, чем оценки, данные доксициклину.

У больных, получавших Зитролид®, достоверно быстрее, чем у пациентов, получавших доксициклин, уменьшались субъективные ощущения заболевания.

С клинических позиций важным признаком ликвидации воспалительного процесса является уменьшение количества выделений, в первую очередь из цервикального канала и из влагалища. И по этому признаку Зитролид® был достоверно более эффективен.

Частота влагалищных выделений на II этапе наблюдения (сразу после окончания терапии) в группе больных, принимавших Зитролид®, уменьшилась в 2,4 раза, в группе больных, принимавших доксициклин, — в 1,5 раза. Разница между группами составила 1,58 раза в пользу

Зитролида® и является статистически значимой ($p < 0,05$).

На III этапе наблюдения (через месяц после лечения) частота влагалищных выделений в группе Зитролида® уменьшилась в 1,6 раза, а в группе доксициклина — в 1,1 раза. Разница между группами составила 1,59 раза в пользу Зитролида® и является статистически значимой ($p < 0,01$).

Антибактериальная терапия, в первую очередь Зитролидом®, курсовой дозой 3 г и в меньшей степени доксициклином в курсовой дозе 2 г приводит к уменьшению частоты жалоб в 5—10 раз при контрольном обследовании через 10—12 дней после реализации терапии.

Комплаентность в группе больных, принимавших Зитролид®, была оценена на 4,57—4,6 баллов, в группе больных, принимавших доксициклин, — на 4,13—4,3 балла. Есть основания полагать, что более высокая комплаентность в группе больных, получавших Зитролид®, обусловлена в первую очередь удобством его применения: кратностью приема и относительно небольшой продолжительностью курса лечения.

После лечения Зитролидом® число носителей хламидий снизилось на 88%. При использовании доксициклина хламидии исчезали только у 70% больных.

По отношению к микоплазмам их эффект был одинаков и составил около 90%.

Таким образом, Зитролид® является удобным в применении и высокоэффективным препаратом для лечении урогенитального хламидиоза и микоплазмоза.

Литература

1. *Гладько В.В., Масюкова С.А., Померанцев О.Н. Зитролид в терапии урогенитального хламидиоза. В помощь практическому врачу. Вестник дерматологии и венерологии, 2002; 6: 42—43.*
2. *Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. М.: Медицинская литература, 2004.*
3. *Новиков Б.Н., Тец В.В. Сравнительное исследование эффективности и переносимости Зитролида® (азитромицин) и Доксициклина (Юнидокс Солютаб) у женщин с урогенитальным хламидиозом, микоплазмозом и уреаплазмозом.*



Место доксициклина в лечении урогенитального хламидиоза и воспалительных заболеваний органов малого таза

В настоящее время урогенитальный хламидиоз занимает первое место по распространенности среди всех бактериальных заболеваний, передающихся половым путем, причем его частота постоянно растет. Так, по данным ВОЗ, в 1989 г. в мире зарегистрировано 50 млн случаев урогенитального хламидиоза, в 1995 г. — 89 млн, в 1999 г. — 92 млн [1, 2]. В США регистрируется примерно 500 000 новых случаев в год [3], однако, по оценке Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC), истинная частота урогенитального хламидиоза составляет 3—4 млн [3, 4]. Это связано с тем, что у 75—80% инфицированных женщин и 50% мужчин наблюдается бессимптомное течение заболевания.

В России регистрация урогенитального хламидиоза началась в 1994 г. С тех пор официальные статистические данные свидетельствуют о ежегодном удвоении в стране числа случаев впервые установленной хламидийной инфекции [5]. Результаты опроса специалистов здравоохранения свидетельствуют, что в Пермской области распространенность урогенитального хламидиоза колеблется от 5 до 50%, в Тверской области у практически здоровых лиц он выявляется в 5,5% случаев, у лиц с жалобами, обратившихся за медицинской помощью, — в 40% случаев, в Санкт-Петербурге инфицированность женщин составляет от 12 до 18% [6]. Согласно официальной статистике, заболеваемость урогенитальным хламидиозом в России в 2—3 раза выше, чем заболеваемость гонореей [7].

C. *trachomatis* выявляется у 65% женщин с симптомами цервицита или уретрита [8], у 57% — страдающих бесплодием [1] и у 87% — с невынашиванием беременности [1].

По данным ВОЗ (1993 г.), 40—50% детей, рожденных матерями с хламидийным цервицитом, имеют клинические признаки хламидиоза различной локализации (конъюнктивит, пневмония, уретрит, вульвовагинит, артрит и др.) [1]. У женщин, страдающих урогенитальным хламидиозом, чаще рождаются мертвые дети и дети с пониженным весом [9].

Следует отметить, что заражение детей может происходить не только при прохождении через родовые пути матери, но и при бытовом контакте, например использовании общих предметов туалета (полотенце, мочалка) [1]. Отсутствие выраженных клинических симптомов приводит к поздней обращаемости детей за медицинской помощью, что, по мнению некоторых авторов, сопряжено с потенциальной опасностью последующего развития у них бесплодия вследствие рубцовых изменений фаллопиевых труб у девочек и орхоэпидидимита — у мальчиков [1].

Предполагают, что C. *trachomatis* может играть роль в развитии рака шейки матки [10] и повышать восприимчивость к ВИЧ-инфекции [11]. Кроме того, урогенитальный хламидиоз является одной из основных причин еще одной социально значимой патологии — воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ). При отсутствии специфического лечения ВЗОМТ развивается примерно у 40% женщин, страдающих урогенитальным хламидиозом [3].

Точную частоту и распространенность ВЗОМТ определить сложно в связи с частым отсутствием симптомов и разнообразием клинической картины, осложня-

ющих диагностику. В США ВЗОМТ является причиной 2,5 млн визитов к врачу, 200 000 госпитализаций и 100 000 хирургических вмешательств в год [12]. Острый эпизод ВЗОМТ ежегодно регистрируется более чем у 1 млн американских женщин. У подростков новые случаи ВЗОМТ встречаются с частотой 2,5% в год [13]. В России женщины с ВЗОМТ составляют 60—65% амбулаторных гинекологических больных и до 30% — госпитализированных [14].

К числу серьезных осложнений ВЗОМТ относятся бесплодие, эктопическая беременность, преждевременные роды и инфекция новорожденных. Пациентки с диагнозом ВЗОМТ в 6 раз чаще, чем в популяции, страдают эндометриозом и в 10 раз чаще — хроническим болевым синдромом. Частота внематочной беременности у женщин с ВЗОМТ в 10 раз превышает таковую у женщин в целом [15]. Бесплодие после одного острого эпизода ВЗОМТ наблюдается примерно в 10% случаев [16]. При каждом последующем эпизоде риск осложнений повышается. Ежегодные экономические затраты, связанные с ВЗОМТ, составляют в США 4,2 млрд долларов [17].

Таким образом, широкое распространение урогенитальной хламидийной инфекции и ВЗОМТ и их серьезные последствия для здоровья матери и ребенка диктуют необходимость активного выявления и лечения больных женщин и их половых партнеров.

ВЗОМТ имеют полимикробную этиологию, в структуре которой преобладают возбудители, передаваемые половым путем, — *N. gonorrhoeae* (25—50%) и *C. trachomatis* (25—30%) [18]. У женщин с ВЗОМТ также выделяются анаэробы, грамотрицательные бактерии и стрептококки. Спектр действия антибактериальных препаратов или их комбинаций, назначаемых для лечения ВЗОМТ, должен включать все вышеперечисленные возбудители и, прежде всего, *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis*.

Выявление и лечение гонореи и урогенитального хламидиоза имеет важное значение и для профилактики ВЗОМТ. Следует отметить, что отрицательные результаты эндоцервикального скрининга не исключают возможность инфицирования *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis* верхних отделов репродуктивной системы.

Поскольку хламидии являются облигатными внутриклеточными микроорганизмами, для лечения хламидиоза и ВЗОМТ применяют антибиотики, создающие высокие внутриклеточные концентрации. Самыми эффективными из них являются тетрациклины и макролиды.

Среди тетрациклинов для терапии ВЗОМТ и урогенитального хламидиоза используют доксициклин. Этот препарат отличается от других представителей данной фармакологической группы рядом благоприятных фармакокинетических и фармакодинамических свойств. Он обладает почти абсолютной биодоступностью при приеме внутрь, не изменяющейся под влиянием пищи, имеет длительный период полувыведения, позволяющий поддерживать терапевтические концентрации в крови при одно-двукратном приеме в сутки, двойной путь экскреции, обусловливающий отсутствие необходимости коррекции дозы больным с почечной недостаточностью. Доксициклин вызывает меньше побочных эффектов, чем тетрациклин, и более безопасен в отношении лекарственных и пищевых взаимодействий.

К достоинствам доксициклина следует также отнести наличие лекарственных форм для энтерального и парентерального введения и низкую стоимость лечения.

Особым преимуществом обладает растворимый доксициклин в виде моногидрата **(Юнидокс Солютаб)**. Форма моногидрата переносится гораздо лучше, чем гидрохлорид (не раздражает желудочно-кишечный тракт), а возможность растворять таблетку гарантирует удобство приема.

В спектр антибактериальной активности доксициклина входит большинство возбудителей ВЗОМТ. Особенно следует отметить высокую активность доксициклина в отношении *C. trachomatis*, которая была доказана в многочисленных клинических исследованиях, систематических обзорах и мета-анализах. По результатам

мета-анализа, включавшего 12 рандомизированных клинических исследований, проведенных в течение 25 лет (с 1975 г. по 2001 г.), бактериологическая эффективность 7-дневного курса доксициклина в дозе 0,1 г 2 раза в сутки составила 97% [19]. При этом частота нежелательных явлений при применении доксициклина (23%) достоверно не отличалась от таковой при применении однократной дозы азитромицина 1 г (25%). У пациентов со смешанной инфекцией недельный курс терапии доксициклином приводил к успешной эрадикации возбудителей хламидиоза и гонореи [20].

В настоящее время доксициклин наряду с азитромицином рассматривается в качестве препарата выбора для лечения урогенитального хламидиоза у мужчин и небеременных женщин [21]. В североамериканских и европейских рекомендациях по лечению заболеваний, передающихся половым путем, доксициклину также отводится важное место в терапии ВЗОМТ [22—24]. В частности, в рекомендациях Центров по профилактике и контролю заболеваний (США) к схемам выбора у госпитализированных пациентов с ВЗОМТ относится комбинация доксициклина (100 мг в/в или внутрь каждые 12 ч) с цефалоспоринами II поколения, обладающими высокой антианаэробной активностью, — цефотетаном или цефокситином [22]. В клинических исследованиях была показана равная эффективность и безопасность этих режимов доксициклина между собой и с комбинацией гентамицина и клиндамицина [25]. Поскольку в России цефотетан и цефокситин не используются, их рекомендуют заменять другими препаратами с сильной антианаэробной активностью, в частности ингибиторозащищенными пенициллинами (амоксициллин/клавуланат) или нитроимидазолами (метронидазол) [21].

Амбулаторным пациентам в качестве схемы первой линии рекомендуется комбинация доксициклина (100 мг внутрь каждые 12 ч) с внутримышечным цефокситином или цефалоспорином III поколения [22]. В многоцентровом рандомизированном исследовании, включавшем 831 женщину с легкими и среднетяжелыми формами ВЗОМТ, комбинация однократной внутримышечной дозы цефокситина и 14-дневного перорального курса доксициклина не уступала по эффективности комбинации внутривенных препаратов цефокситина и доксициклина как в отношении непосредственных клинических и бактериологических результатов лечения, так и в отношении отдаленных исходов, таких как рецидивы заболевания, время до наступления беременности, частота хронической боли в малом тазу или эктопической беременности [26].

Таким образом, на сегодняшний день доксициклин сохраняет ведущие позиции в лечении таких широко распространенных и социально значимых заболеваний, как урогенитальный хламидиоз и ВЗОМТ. Высокая эффективность и хорошая переносимость перорального доксициклина позволяет лечить большинство больных ВЗОМТ в амбулаторных условиях, приводя таким образом к улучшению качества жизни пациентов и снижению расходов здравоохранения.

Литература

1. *Прилепская В.Н., Абуд И.Ю. Хламидийная инфекция в акушерстве и гинекологии. РМЖ, 1998; № 5.*
2. *Donovan B. Sexually transmissible infections other than HIV. Lancet 2004; 363: 545–556.*
3. *Marra F., Marra C.A., Patrick D.M. Cost effectiveness analysis of azithromycin and doxycycline for Chlamydia trachomatis infection in women: A Canadian perspective. Inf. Dis. Med. Microbiol. 1997; 8: 202—208.*
4. *Машкиллейсон А.Л., Гомберг М.А. Конгресс Международного союза по венерическим заболеваниям и трепонематозам, 1995. Вестн. дерматологии, 1995; 6: 57—60.*
5. *Мавров И.И. Оценка эффективности доксициклина моногидрата при лече-*

нии больных мочеполовым хламидиозом. Consilium-medicum, 2004; 6 (7).

6. Васильев М.М. Диагностика и лечение урогенитальной хламидийной инфекции. 20/06/2004.http://urology.com.ua/modules.php.name=News&file=article&sid=592.

7. Машкиллейсон А.Л., Гомберг М.А., Соловьев А.М. К проблеме урогенитального хламидиоза. Заболевания, передающиеся половым путем. 1995; 5: 28—33.

8. Kent G.P., Harrison H.R., Dphil M.D., et al. Screening for Chlamydia trachomatis infection in a sexually transmitted disease clinic: comparison of diagnostic tests with clinical and historical risk factors. Sex. Transm. Dis. 1988; 15: 51—56.

9. Rastogi S., Kapur S., Salhan S., Mittal A. Chlamydia trachomatis infection in pregnancy: risk factor for an adverse outcome. Br. J. Biomed. Sci. 1999; 56 (2): 94—98.

10. Smith J.S., Mucoz N., Eluf-Neto J. Evidence for Chlamydia trachomatis as a Human Papillomavirus Cofactor in the Etiology of Invasive Cervical Cancer in Brazil and the Philippines. The Journal of Infectious Diseases 2002; 185: 324—331.

11. Low N., Cowan F. Genital chlamydial infection. Clin Evid. 2002 Dec; 8: 1601—1607.

12. 2001 UpToDate.www.uptodate.com, Vol. 9.

13. Cromwell P.F., Risser W.L., Risser J.M. Prevalence and incidence of pelvic inflammatory disease in incarcerated adolescents. Sex. Transm. Dis. 2002; 29: 391—396.

14. Савельева Г.М., Антонова Л.В. Острые воспалительные заболевания внутренних половых органов женщин. М.: Медицина, 1987; 160 с.

15. Buchan H., Vessey M., Goldacre M., Fairweather J. Morbidity following pelvic inflammatory disease. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1993 Jun; 100 (6): 558—562.

16. Westrom L., Eschenbach D. Pelvic inflammatory disease. In Holmes K., Sparling P., Mardh P., et al. (Eds.). Sexually transmitted diseases. New York: McGraw-Hill. 1999; 783—810.

17. Pletcher J. Slap. Pelvic inflammatory disease. Pediatrics in Review 1998; 363—367.

18. Гомберг М.А. Современное лечение неосложненной урогенитальной хламидийной инфекции. Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2000; 2 (17).

19. Chuen-Yen Lau, Azhar K. Qureshi. Azithromycin Versus Doxycycline for Genital Chlamydial Infections: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Sexually Transmitted Diseases 2002; 29: 497—502.

20. Lassus A. Comparative studies of azithromycin in skin and soft-tissue infections and sexually transmitted infections by Neisseria and Chlamydia species. J. Antimicrob. Chemother. 1990; 25 (A): 115—121.

21. Никонов А.П., Сехин С.В., Анкирская А.С. Инфекции в акушерстве и гинекологии. В кн.: Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М., 2002; 252—256.

22. Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, MMWR 2002; 51 (RR-6): 48—52.

23. Ketchum P. Canadian STD guidelines 1998 edition. Can. Fam. Physician. 1998 Sep; 44: 1907—1909.

24. Radcliffe K.W. Introduction. European STD guidelines. Int. J. STD. AIDS. 2001 Oct; 12 (3): 2—3.

25. Hemsell D.L., Little B.B., Faro S., Sweet R.L. Comparison of three regimens recommended by the Centers for Disease Control and Prevention for the treatment of women hospitalized with acute pelvic inflammatory disease. Clin. Infect. Dis. 1994 Oct; 19 (4): 720—727.

26. Ness R.B., Soper D.E., Holley R.L. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) Randomized Trial. Am. J. Obstet. Gynecol. 2002 May; 186 (5): 929—937.




Флемоксин Солютаб®
амоксициллин
– высокое доверие врачей и пациентов
• Стабильное, контролируемое высвобождение действующего вещества при любом способе приема препарата
• Уровень биодоступности, не уступающий инъекционным формам
• Снижение вероятности развития резистентности
• Снижение медикаментозной нагрузки на нормальную микрофлору кишечника
• Возможность выбора удобного способа приема
Если есть выбор – выбирайте Солютаб®!
Yamanouchi
Яманучи Юроп Б.В., Нидерланды
Московское Представительство
Россия, 109147 Москва, Марксистская, 16
Тел.: (095) 737 07 55, факс: (095) 737 07 53
РУ П № 013650/01-2002 от 24.01.2002





Когда другие макролиды бессильны...

Вильпрафен®
джозамицин

Природный 16-членный макролидный антибиотик

- высокая эффективность в лечении смешанных инфекций (хламидии, микоплазмы, уреаплазмы)
- минимальный риск развития резистентности (отсутствие механизма эффлюкса)
- низкий процент побочных проявлений
- разрешен к применению у беременных женщин и кормящих матерей

Яманучи Юроп Б.В ; Московское Представительство
Россия, 109147 Москва, Марксистская, 16
Тел.: (095) 737 07 55; факс: (095) 737 07 53

РУ П № 012028/01-2000 от 16.06.2000

Yamanouchi

Экзо- и эндоцервициты

Указатель описаний ЛС

Экзоцервицит — инфекционно-воспалительное заболевание влагалищной части шейки матки.

Эндоцервицит — инфекционно-воспалительное заболевание слизистой оболочки цервикального канала шейки матки.

Так как наружные половые органы (вульва), влагалище и шейка матки образуют единую экосистему, экзо- и эндоцервициты редко бывают изолированным состоянием; как правило, они сочетаются с вульвитом и вагинитом.

Классификация

В зависимости от этиологического фактора выделяют:

- неспецифические экзо- и эндоцервициты;
- специфические экзо- и эндоцервициты *(см. подглавы «Генитальный герпес», «Папилломавирусная инфекция», «Урогенитальный микоплазмоз», «Урогенитальный хламидиоз»)*;
- атрофические экзо- и эндоцервициты *(см. главу «Урогенитальные расстройства в климактерическом периоде»)*.

В зависимости от клинического течения выделяют следующие формы цервицитов:

- острую;
- хроническую.

Эпидемиология

Экзо- и эндоцервициты диагностируют у 70% женщин, обращающихся в поликлинические отделения (в основном у женщин репродуктивного возраста). Неспецифические экзо- и эндоцервициты встречаются более чем в 70% случаев.

Факторы риска развития неспецифических цервицитов:

- нейроэндокринные нарушения (дисфункция яичников, климактерический синдром и др.);
- хронические заболевания (эндометрит, сальпингоофорит).

26—1702

Этиология и патогенез

Условно-патогенные микроорганизмы, вызывающие неспецифические экзо- и эндоцервициты:

- микроаэрофильные бактерии:
  — *Gardnerella vaginalis* (вызывает бактериальный вагиноз, если доминирует в микробиоценозе влагалища);
- облигатно-анаэробные грамположительные бактерии:
  — *Clostridium* spp.;
  — *Propionibacterium acnes*;
  — *Mobiluncus* spp.;
- облигатно-анаэробные грамотрицательные бактерии:
  — *Bacteroides* spp.;
  — *Prevotella* spp.;
  — *Porphyromonas* spp.;
- факультативно-анаэробные грамположительные бактерии:
  — *Staphylococcus* spp. *(S. epidermidis, S. saprophyticus)*;
  — *Streptococcus* spp. *(S. viridans, S. agalactiae)*;
  — *Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium;*
  — *Esherichia coli;*
  — *Enterobacter* spp.;
  — *Klebsiella* spp.;
  — *Proteus* spp.;
  — *Pseudomonas aerugenosa.*

Наиболее частыми причинами специфических экзо- и эндоцервицитов являются:

- дрожжеподобные грибы рода *Candida*;
- *Chlamydia trachomatis;*
- *Ureaplasma urealyticum;*
- *Neisseria gonorrhoeae;*
- трихомонада;
- бледная трепонема;
- палочка Коха;
- вирус простого герпеса;
- вирус папилломы человека.

В результате колонизации слизистой оболочки микроорганизмами возникает воспалительная реакция, характеризующаяся повреждением эпителия.

Острые неспецифические экзо- и эндоцервициты характеризуются поражением слизистой оболочки влагалищной части шейки матки и цервикального канала без глубокой инвазии микроорганизмов в подслизистую основу и повреждением верхних слоев эпителия мочевых путей.

При хронической форме длительно протекающее воспаление способствует повреждению эпителия парабазальных и базальных слоев и развитию фоновых и предраковых заболеваний шейки матки *(см. главу «Онкологические заболевания»)*. При этом микроорганизмы утрачивают свое основное значение, поражение приобретает многофакторный характер:

- снижается местный иммунитет;
- нарушаются процессы метаплазии эпителия шейки матки;
- повышается риск развития восходящей инфекции — эндометрит/сальпингоофорит.

В результате развивается сложная сосудисто-мезенхимальная реакция пораженной ткани.

Клинические признаки и симптомы

Основные клинические проявления:

- обильные слизистые или гноевидные выделения;
- зуд во влагалище;
- дискомфорт в области наружных половых органов, обусловленный обильными выделениями, раздражением наружных половых органов и влагалища, отечностью и гиперемией тканей.

Нередко возможно восходящее инфицирование мочевой системы, что приводит к дизурическим явлениям.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика неспецифического экзо- и эндоцервицита не представляет сложностей и включает:

- исключение заболеваний, передающихся половым путем;
- микроскопическое исследование содержимого влагалища и цервикального канала с окраской по Граму:

— эпителий влагалища представлен клетками поверхностного и промежуточного слоев, при выраженном воспалительном процессе встречаются парабазальные клетки;
— более 15 лейкоцитов в поле зрения;
— возможно выявление мицелия гриба, трихомонад, нетипичной микрофлоры без видовой идентификации;
- бактериологическое исследование содержимого влагалища и цервикального канала;
- расширенная кольпоскопия:
  — отек;
  — гиперемия;
  — кровоточивость;
  — йод-негативные участки с расплывчатыми границами на экзоцервиксе;
  — истинные эрозии, дно которых покрыто гноевидными выделениями (редко).

Выделение условно-патогенных микроорганизмов из патологического материала или их индикация еще не является доказательством их этиологической роли, так как те же самые микроорганизмы колонизируют влагалище в норме. Только учет количественных соотношений отдельных видов микроорганизмов в составе микроценоза может характеризовать состояние и степень его нарушения. **Диагностический критерий этиологической значимости определенного микроорганизма** — рост его в высоком титре (10^5—10^8 КОЕ/мл).

Дифференциальный диагноз

Следует проводить дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями:
- специфическими цервицитами;
- уретритом.

Для специфических цервицитов характерны:
- связь начала заболевания с вступлением в половые отношения с новым партнером;
- длительное сохранение симптомов без лечения;
- слизисто-гнойные выделения из половых путей.

При уретрите наблюдаются дизурические явления, выделения из мочеиспускательного канала.

Очень часто в клинической практике экзо- и эндоцервициты при проведении онкоцитологических исследований симулируют картины клеточной атипии.

Клинические рекомендации

Принципы лечения неспецифических цервицитов:
- точная идентификация возбудителя;
- комбинированное использование ЛС для местного и системного применения с учетом чувствительности выявленных микроорганизмов к основным противомикробным ЛС (в отсутствие возможности идентификации возбудителя терапия назначается эмпирически);
- устранение факторов, поддерживающих рецидивирующий характер заболевания (нейроэндокринных, иммунных, гиповитаминоз, обострение хронических экстрагенитальных заболеваний и т.д.);
- применение ЛС, нормализующих микрофлору влагалища.

Экзоцервициты

При наличии хронического экзоцервицита, подтвержденного гистологически (биопсия выполняется в первую фазу менструального цикла), показана деструкция патологически измененного участка шейки матки (лазерная деструкция, криодеструкция).

Эндоцервициты

Антибактериальная терапия

Основное место в лечении эндоцервицитов принадлежит антибактериальной терапии:

C
D | *Метронидазол/миконазол во влагалище 1 табл. на ночь, 10 сут* ***или***

C D *Неомицин/полимиксин В/нистатин во влагалище 1 табл. на ночь, 12 сут* ***или***
Нистатин/нифурател во влагалище 1 свеча на ночь, 8 сут ***или***
Тернидазол/неомицин/нистатин/преднизолон во влагалище 1 табл. на ночь, 6—10 сут

\+

C D *Амоксициллин/клавуланат внутрь 375 мг 3 р/сут, 5—7 сут* ***или***
Гентамицин в/м 3 мг/кг 1 р/сут, 5—7 сут ***или***
Доксициклин внутрь 100 мг 2 р/сут, 5—7 сут ***или***
Линкомицин внутрь 500 мг 3 р/сут, 5—7 сут ***или***
Офлоксацин внутрь 200 мг 2 р/сут, 5—7 сут ***или***
Пефлоксацин внутрь 400 мг 2 р/сут, 5—7 сут ***или***
Рифампицин внутрь 300 мг 2 р/сут, 5—7 сут ***или***
Рокситромицин внутрь 150 мг 2 р/сут, 7 сут ***или***
Ципрофлоксацин внутрь 250 мг 2 р/сут, 7 сут.

В ряде случаев используются антисептические средства:

Повидон-йод во влагалище 200 мг (1 свеча) 2 р/сут, 7 дней или 1 раз перед сном, 14 дней ***или***
Хлоргексидин во влагалище 0,016 г (1 свеча) 2 р/сут, 7—10 дней.

Нормализация микрофлоры влагалища

После окончания курса антибактериальной терапии назначают ЛС, применение которых способствует нормализации микрофлоры влагалища:

C D *Бифидобактерии бифидум во влагалище 1 свеча на ночь, 10 сут* ***или***
Лактобактерии ацидофильные во влагалище 1 свеча на ночь, 10 сут.

Оценка эффективности лечения

Критерии клинического излечения экзо- и эндоцервицитов:

- исчезновение клинических проявлений;
- I степень частоты мазка из влагалища и цервикального канала (число лейкоцитов до 2—5 в поле зрения);
- данные общего осмотра и кольпоскопического исследования (отсутствие признаков воспалительной реакции, таких как гиперемия, отек ткани, патологически измененного эпителия; характер и количество выделений).

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты противомикробных ЛС подробно описаны в I и III разделах этой книги.

Ошибки и необоснованные назначения

Противомикробные средства лечения, применение которых при лечении неспецифических экзо- и эндоцервицитах нерационально:

- сульфаниламиды (высокая устойчивость наиболее часто встречающихся возбудителей, токсичность);
- ампициллин (высокий уровень устойчивости *E. coli*).

Нерационально назначение ежедневных спринцеваний.

Прогноз

Адекватная антибактериальная терапия, как правило, приводит к быстрому улучшению самочувствия больных и уменьшению выраженности симптомов заболевания. Обычно симптомы заболевания купируются полностью к 3-му дню лечения, однако необходимо завершение полного курса терапии.

Хронические экзо- и эндоцервициты характеризуются длительным, затяжным течением и трудно поддаются медикаментозному лечению.

Цервициты играют важную роль в возникновении и развитии патологических

процессов в шейке матки. Часто являются относительным противопоказанием к проведению биопсий, диагностических выскабливаний, лазеровапоризации, криодеструкции, диатермоконизации шейки матки.

Литература

1. *Бычков В.И. Консервативное лечение неспецифического цервицита при фоновых и предраковых процессах шейки слизистой оболочки шейки матки. Акуш. гин., 1989; 4: 55—56.*
2. *Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Диагностика и лечение экзо- и эндоцервицита. В кн.: Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. М.: МЕДпресс, 2000; 201—203.*
3. *Тихомиров А.Л. Рулид в лечении эндоцервицита. Медицина для всех, 1999; 1: 26—27.*
4. *Черных С.Л. Клинико-микробиологическое обоснование использования препаратов, корригирующих гормональные нарушения, в комплексном лечении женщин с хроническими цервицитами: Автореф. дис. … к.м.н. Челябинск, 2000.*



Гексикон

Инфекционные заболевания женских половых органов представляют серьезную медико-социальную проблему и занимают одно из первых мест в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости и смертности. Своевременная и адекватная терапия инфекционных заболеваний, развившихся на фоне урогенитальной инфекции, предупреждает инфицирование плода и развитие тяжелых осложнений у матерей и новорожденного.

К идеальному препарату для лечения инфекций нижних отделов урогенитального тракта предъявляют ряд жестких и трудно сочетаемых требований. Он должен обладать широким спектром антибактериального действия при отсутствии в составе антибиотиков; не влиять на функциональную активность лактобацилл и не подавлять их биологический цикл; хорошо переноситься пациентами, быть безопасным для матери и плода во всех триместрах беременности.

К редким ЛС, отвечающим всем вышеуказанным требованиям, относится **Гексикон** (Нижфарм). Препарат выпускается в форме вагинальных суппозиториев, действующим веществом которых является хлоргексидина биглюконат. Хлоргексидина биглюконат — одно из наиболее активных местных антисептических средств с широким спектром действия, включающим грамположительные и грамотрицательные бактерии. Он активен в отношении основных возбудителей заболеваний, передающихся половым путем: *Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis, Chlamidia* spp., *Ureaplasma* spp. и *Treponema pallidum.*

Эффективность и безопасность препарата подтверждена в сравнительном клиническом исследовании, включавшем 104 беременных женщины с урогенитальными инфекциями.

В результате сочетанного применения Гексикона (по 1 суппозиторию 2 раза в сутки в течение 5 дней) с эубиотиком (Lactobacillus acidophilus ВКМ В-2020Д на стерильном обрате по 5 мл 2 раза в сутки) существенно менялся микробный пейзаж влагалища и цервикального канала: снижалась концентрация условно-патогенных грамположительных и грамотрицательных бактерий и грибковой флоры, повышался уровень лактобактерий. Оптимизация pH влагалищной среды сопровождалась исчезновением субъективной клинической симптоматики. Отмечено достоверное снижение частоты субкомпенсированных форм почечной недостаточности.

Комплексная медикаментозная коррекция приводила к существенному снижению частоты тяжелых форм гестоза, нормализовала течение гестационных процессов и внутриутробное развитие плода. Достоверно реже развивался поздний гестоз и его осложнения (несвоевременное излитие околоплодных вод, хроническая фетоплацентарная недостаточность, преждевременное старение плаценты, послеродовые воспалительные заболевания у матери и новорожденного).

Частота рождения недоношенных детей в группе, получавшей Гексикон, составила 3,1%, в то время как в контрольной группе — 40%. Клинические проявления внутриутробной инфекции (конъюнктивит, ринит, омфалит, ранняя желтуха и патологический стул) выявлены у 60% новорожденных нелеченых матерей и только 12,5% новорожденных, матери которых получали во время беременности Гексикон.

Инфекционно-воспалительные осложнения в раннем послеродовом периоде наблюдались в 9,3% случаев при применении Гексикона и в 55% случаев — при отсутствии лечения. Частота вынужденного применения антибиотикотерапии в послеродовом периоде составила соответственно 34,3% и 80%, длительность

пребывания в послеродовом отделении — 7 и 8,3 суток.

Гексикон отлично переносился пациентами: не выявлено ни одного случая непереносимости препарата и ни одного побочного эффекта у матери и плода.

Проведенное исследование доказало высокую клиническую эффективность и безопасность вагинальных суппозиториев Гексикон в акушерской практике, что позволяет рекомендовать его для санации влагалищного биотопа у беременных женщин группы высокого риска. Комплексная терапия Гексиконом в сочетании с эубиотиком позволяет эффективно предупреждать послеродовые осложнения, сокращать время пребывания женщин в послеродовом отделении и таким образом уменьшать экономические затраты, связанные с госпитализацией и антимикробной терапией.



Комбинированный антимикробный препарат Полижинакс при современном течении вульвовагинитов и цервицитов[1]

Многочисленные социальные и медицинские факторы привели к росту числа женщин со сниженной противоинфекционной реактивностью организма. Особую роль в этиологии приобрели оппортунистические инфекции — представители нормальной и условно-патогенной флоры, источник которых находится в самом организме. В первую очередь речь идет о кандидозных и смешанных вагинитах. Очевидна несостоятельность представлений о вагинальных инфекциях как о моноинфекциях. Классический постулат «один микроб — одно заболевание» сегодня часто не находит подтверждения в клинической практике.

Существенно увеличилась частота смешанных форм (микст-инфекций). Накапливается все больше данных о роли полимикробных инфекций с различной этиологической значимостью ассоциатов.

Многие работы последних лет доказывают микст-природу неспецифического вагинита, часто сочетающегося с грибковым поражением влагалища. Смешанные инфекции или инфекции, развившиеся на фоне выраженного дисбаланса состава микроценоза влагалища, наблюдаются в 20—30% случаев клинически выраженных инфекций влагалища. Неспецифические вагиниты с высеванием условно-патогенной флоры достигают 10%, а с учетом вульвовагинального кандидоза — 40% и более.

Указанные заболевания не только снижают качество жизни, но и повышают риск осложнений у женщин при беременности, родах, в раннем послеродовом периоде, у плода и новорожденного, при выполнении различных манипуляций, вмешательств, увеличивают риск заражения инфекциями, передаваемыми половым путем.

В повседневной практике, особенно вдалеке от медицинских центров, при клинике «обычного» неосложненного вагинита бактериологический анализ выделений проводят менее чем у 20% больных. Имеют место сложности этиологической диагностики. В этой связи повышенный интерес приобретают комбинированные препараты, имеющие широкий спектр антибактериального и противогрибкового действия.

Полижинакс в форме вагинальных (гинекологических) капсул — многокомпонентный препарат с поливалентным терапевтическим действием, включающим в себя 2 бактерицидных антибиотика — неомицин и полимиксин В, противогрибковый препарат нистатин, гель диметилполисилоксана.

Полижинакс практически не всасывается с поверхности слизистой, поэтому его системная токсичность не выражена. В состав Полижинакса входят неомицин (одна капсула Полижинакса содержит 35 000 МЕ), бактерицидный антибиотик-аминогликозид широкого спектра действия, комплекс неомицина А, В и С, образующихся в результате жизнедеятельности лучистого грибка актиномицета *Streptomyces fradie* или родственных микроорганизмов. Активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных кокков, грамположительных палочек, таких как коринебактерии и *Mycobacterium tuberculosis*, грамотрицательных бактерий, в частности *Escherichia coli, Enterobacter aerogenes, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecium*.

Его достоинство — широкий спектр бактерицидного действия на грамполо-

[1]Автор: Серов В.Н., д.м.н., профессор, академик РАМН.

жительную и грамотрицательную флору. Он легко растворим в воде, эффективен при местном применении, хорошо зарекомендовал себя при лечении гнойных заболеваний кожи, устойчивость к нему развивается медленно. Однако препарат не действует на грибы, вирусы, анаэробную флору.

Полимиксин В (одна капсула Полижинакса содержит 35 000 МЕ в виде сульфата) — бактерицидный полипептидный антибиотик из группы полимиксинов, высокоактивен в отношении большинства грамотрицательных бактерий, таких как синегнойная палочка *Pseudomonas aeruginosa*, легко растворим в воде, при местном применении практически не всасывается. Устойчивость и повышенная чувствительность (сыпь, зуд) к полимиксину встречается редко. Препарат не действует на аэробную кокковую флору, анаэробы, большинство штаммов *Proteus* и *Neisseria*.

Потенцирование двух бактерицидных антибиотиков особенно важно для профилактики назокомиальных инфекций, часто вызываемых в последнее время грамотрицательной флорой.

В то же время применение Полижинакса не приводит к уменьшению числа лактобацилл.

Нистатин (одна капсула содержит 100 000 МЕ) — противогрибковый антибиотик полиеновой группы, продуцируемый актиномицетом *Streptomyces noersei*, сочетающий фунгицидное и фунгистатическое действие. Активен по отношению к дрожжеподобным грибам *Candida albicans*, *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Cryptocoques*.

Гель диметилполисилоксана (одна капсула содержит 2 г геля) — активный экципиент с местным противовоспалительным и гипосенсибилизирующим эффектом на воспаленную слизистую поверхность влагалища и вульвы, способствует равномерному и глубокому распространению и распределению действующих веществ по всей поверхности и их проникновению в вагинальные складки. Его умеренный противовоспалительный эффект развивается сразу, до начала антимикробного действия. Он обладает обволакивающим «закрывающим» механизмом, защищая швы на промежности и во влагалище, обеспечивая заживление первичным натяжением в 100% случаев.

Все это определяет показания для Полижинакса как лечебного средства для местной терапии неспецифических бактериальных процессов (с присоединением кандидоза или без него) и грибковых, вызванных грибами рода *Candida* (в т.ч. осложненных вторичной инфекцией), вагинитов, вульвовагинитов, цервиковагинитов во время беременности, в послеродовом периоде и у гинекологических больных. Препарат показан также при невозможности полноценного микробиологического обследования.

Полижинакс показан как средство предоперационной профилактики перед хирургическими вмешательствами в области половых органов, до и после диатермокоагуляции шейки матки, перед внутриматочными диагностическими процедурами, перед родами и абортами, при установке внутриматочных средств, при внутриуретральных исследованиях у женщин.

Полижинакс хорошо зарекомендовал себя у женщин, страдающих нарушениями углеводного обмена (ожирение, диабет), склонных к пиодермии.

Хорошие результаты получены у ро-
дильниц с травмами мягких родовых путей
при его применении с первых суток после-
родового периода ежедневно, независимо
от исходной вагинальной микрофлоры.

Препарат обеспечивает защитный эф-
фект у родильниц после операции кесарева
сечения, сдерживая проникновение ус-
ловно-патогенных и патогенных микроор-
ганизмов в матку, обеспечивая профилак-
тику эндометрита и других осложнений.

Высока целесообразность применения
Полижинакса у беременных с клиникой
вульвовагинита в течение 6—7 дней перед
родами, что обеспечивает хорошую сана-
цию родовых путей, профилактику ин-
фекционно-воспалительных процессов в
послеродовом периоде, защиту плода от
интранатального инфицирования.

Имеется более чем 10-летний опыт при-
менения препарата не только в Европе, но и
в Российской Федерации. Наибольший ин-

терес и значимость здесь приобретает мультицентровое исследование эффективности Полижинакса при неспецифическом и грибковом вагините с рандомизацией групп по возрасту, паритету, гинекологическому анамнезу в 10 городах России — Москве, Санкт-Петербурге, Саратове, Ростове-на-Дону, Челябинске, Иркутске, Самаре, Волгограде, Томске, Хабаровске. Лечение проводилось у 320 больных, получавших Полижинакс по 1 капсуле на ночь в течение 12 дней. Контрольная группа из 320 больных получала плацебо.

В этом исследовании установлена клинико-бактериологическая эффективность Полижинакса при неспецифическом вагините 100%, смешанном бактериальном и кандидозном вагините — 92,3% и кандидозном вагините — 87,6%.

Уменьшение или исчезновение болевого синдрома, зуда, жжения, выделений, регресс воспалительного процесса на слизистых оболочках вульвы и влагалища отмечен во всех группах пациентов уже через 2—3 дня применения препарата, а к 9-му дню субъективное улучшение отмечено у 96% больных. К этому же времени уменьшалась отечность и гиперемия влагалища.

Рецидивы, соответствующие их частоте при применении аналогичных препаратов, возникали в течение месяца у 6—12% пациентов, что зависело в первую очередь от дисбиоза влагалищного биотопа, тесно связанного с дисбактериозом кишечника. Ведь доказано, что кандидоз — патологический процесс, основа которого — избыточный рост *Candida* первично в желудочно-кишечном тракте. Это так называемый кандидозный дисбиоз.

Внекишечный кандидоз — косвенное проявление системных процессов, берущих свое начало из кишечника — источника лимфогематогенного распространения вирулентных штаммов *Candida*.

Литература

1. *Анкирская А.С., Муравьева В.В. Опыт микробиологической диагностики оппортунистических инфекций влагалища. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2001; 3 (2): 190—194.*
2. *Белоцерковцева Л.Д. Коррекция микроценоза влагалища и кишечника на фоне антибиотикотерапии. Сургутский государственный университет, зав. кафедрой акушерства и гинекологии медицинского факультета, профессор. Вопросы гинекологи, акушерства и перинатологии, 2003; 2 (4): 94—96.*
3. *Бруа М.Л. Место комбинированных антибиотиков местного действия в лечении грибковых и смешанных вагинитов. Качество жизни. Медицина; 3/04: 72—73.*
4. *Буданов П.В., Баев О.Р. Диагностика и варианты комплексного лечения нарушений микроценоза влагалища. Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2002; 1 (2): 73—76.*
5. *Панкратов В.В. Роль комбинации системного и местного лечения при трихомониазе. Сургутский государственный университет, кафедра акушерства и гинекологии (зав. — проф. Л.Д. Белоцерковцева). Вопросы гинекологии, акушерства и перинаталогии, 2003; 2 (2): 85—88.*
6. *Репина М.А., Сафронова М.М. Лечение и профилактика инфекций нижнего отдела женских половых органов. М.А. Репина, д.м.н., проф., М.М. Сафронова. МАПО, кафедра акушерства и гинекологии № 2, Санкт-Петербург. Вопросы гинекологии, акушерства и перинаталогии, 2004; 3 (2): 100—102.*
7. *Серов В.Н. Лечение неспецифических бактериальных и грибковых кольпитов Полижинаксом. Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН. Вестник российской ассоциации акушеров-гинекологов, 2001; 1: 64—67.*
8. *Шевяков М.А. Диагностика и лечение кандидоза кишечника. Терапевтический архив, 2003; 11: 77—79.*
9. *Шульпекова Ю.О. Кандидоз кишечника. Русский медицинский журнал, 2002; 1: 23—27.*



Тержинан

В последнее время наблюдается увеличение частоты инфекций нижнего отдела половых путей, протекающих с участием микроорганизмов, входящих в состав нормальной микрофлоры влагалища, которая при определенных условиях приобретает патогенные свойства [1]. Условно-патогенные микроорганизмы (кишечная палочка, стрептококки, стафилококки и др.) часто становятся причиной экзо- и эндоцервицитов. Воспаление экзо- и эндоцервикса также может быть обусловлено инфекционными заболеваниями, передающимися половым путем, — хламидиозом, трихомониазом, вирусными заболеваниями и т.д.

В настоящее время инфекционные заболевания влагалища достаточно редко вызываются одним возбудителем [1]. До 80% женщин из числа гинекологических больных, обращающихся в женскую консультацию с различными видами вульвовагинитов, цервицитов, уретритов, имеют смешанную бактериально-грибково-трихомонадную инфекцию. Известно, что заболевания, вызванные смешанной инфекцией, имеют более длительное течение, протекают клинически тяжелее, часто рецидивируют, и на их фоне нередко возникают различные осложнения. Кроме того, если моноинфекция поддается лечению значительно легче, то при смешанной инфекции, особенно при хронизации процесса, добиться излечения без последующих рецидивов значительно труднее. В связи с этим особую значимость имеет поиск эффективных средств лечения вагинитов смешанной этиологии.

Для лечения инфекционных заболеваний влагалища применяются препараты как системного, так и местного действия. Учитывая то, что наряду с высокой эффективностью препараты системного действия нередко вызывают нежелательные побочные реакции, многие клиницисты отдают предпочтение влагалищному пути введения препаратов, который не уступает по эффективности оральной терапии. Локальная терапия является более предпочтительной при банальной неспецифической инфекции или при сочетании ее, например, с грибковой инфекцией или бактериальным вагинозом, особенно если речь идет о локализованных формах инфекционного процесса: острых вульвитах, вагинитах и цервицитах или обострениях хронических процессов влагалища и шейки матки [2].

Преимуществами локальной терапии являются минимальный риск побочных реакций, простота и удобство применения, отсутствие противопоказаний (кроме индивидуальной непереносимости препарата), возможность применения у беременных и кормящих женщин и женщин с экстрагенитальной патологией.

В этой связи большой интерес представляет комбинированный препарат для местного применения **Тержинан**, разработанный лабораторией «Бушара-Рекордати» (Франция).

В состав этого препарата входят:

- тернидазол (200 мг) — препарат группы нитроимидазолов, близкий по своим свойствам к метронидазолу. Он обладает антибактериальным, антипротозойным, противотрихомонадным действиями и активен в отношении облигатных анаэробов микрофлоры влагалища;
- нистатин (100 000 ЕД) — антибиотик полиеновой группы, который обладает антимикотическим действием на грибы рода *Candida*;
- неомицина сульфат (100 мг) — аминогликозидный антибиотик широкого спектра действия, подавляющий грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы;
- метасульфобензоат преднизолона (3 мг) — водорастворимый кортикостероид с местным противовоспалительным действием, позволяющий быстро

купировать в острой стадии признаки воспаления (гиперемию, боль, зуд и т.д.);
- масло гвоздики и герани — природные противовоспалительные средства.

В соответствии с широким антимикробным спектром входящих в его состав компонентов Тержинан может применяться для лечения смешанных и бактериальных вагинитов (кольпитов, цервицитов), вызванных банальной флорой, бактериального вагиноза, вагинального кандидоза, а также трихомониаза, лечение которого должно сочетаться со специфической пероральной терапией.

Эффективность Тержинана была подтверждена в исследованиях на гинекологических больных с воспалительными процессами шейки матки и влагалища различной этиологии, в частности грибковой, трихомонадной и при смешанных вагинитах, а также при бактериальном вагинозе [3, 4, 5]. Оценки клинических данных, динамического кольпоскопического исследования и результатов микробиологического исследования свидетельствовали о высокой эффективности терапии Тержинаном, которая составила 92,6% и проявлялась нормализацией степени чистоты влагалищного содержимого, значительным снижением pH среды влагалища (4,3—4,7), субъективным и объективным улучшением, исчезновением симптомов цервицита и вагинита [3].

Назначение Тержинана женщинам с кольпитами, эндоцервицитами и вагинитами различной этиологии с III и IV степенями чистоты влагалища в 83,3% случаев приводило к первичному полному эффекту [5]. При контрольном исследовании, проведенном через 3 недели после окончания 10-дневного курса лечения, у всех обследованных сохранялась I и II степень чистоты влагалища.

Высокая эффективность Тержинана наблюдалась при лечении бактериальных кольпитов и эрозий шейки матки у женщин при сроке беременности 18—36 недель. Уже через 6 дней лечения у 15 беременных происходило снижение количества лейкоцитов с 20 до 6 в поле зрения, а к 10-му дню лечения лейкоцитоз нормализовался у всех представителей группы [6].

Применение препарата перед биопсией и коагуляцией патологического очага на шейке матки способствует физиологическому течению посткоагуляционного периода, что обеспечивает нормальную эпителизацию шейки матки и уменьшает число осложнений [7]. У пролеченных больных отсутствовали сомнительные в плане наличия цервикальной интраэпителиальной неоплазии данные гистологического исследования биоптата шейки матки. Ни в одном из 68 случаев не понадобилось проведение дополнительного противовоспалительного лечения и повторения биопсии.

Наряду с подавлением патогенной микрофлоры положительным эффектом терапии Тержинаном является нормализация показателей местного гуморального иммунитета и снижение проницаемости стенок кровеносных сосудов шейки матки [4].

Эффективность Тержинана для лечения кандидозных поражений влагалища была подтверждена во многих исследованиях. Препарат был эффективен у 94—96% включенных в исследование небеременных женщин и у 75—100% беременных [6, 8, 9]. В отличие от бактериальных, микотические поражения требовали, как правило, более длительного лечения (до 20 дней). Однако улучшение состояния большинство пациенток отметили уже на 3—4-й день от начала приема препарата, что выражалось в уменьшении количества выделений, а также зуда и жжения в области гениталий.

Тержинан хорошо переносится. В единичных случаях наблюдались местные аллергические реакции, проявлявшиеся в усилении субъективных жалоб, — боль, зуд и жжение в области влагалища и вульвы, покраснение слизистых оболочек и усиление белей [3, 5].

Таким образом, препарат Тержинан отвечает современным требованиям противовоспалительной терапии бактериальных, грибковых, паразитарных и смешанных инфекций нижнего отдела половых путей.

При его применении получена высокая терапевтическая эффективность. Тержинан быстро и эффективно снимает неприятные ощущения и зуд, достаточно быстро нормализует состав влагалищной флоры, не оказывая угнетающего влияния на лактофлору влагалища. Препарат великолепно переносится, удобен в применении, не окрашивает выделения и не пачкает белье. Тержинан обладает широким спектром действия и исключает необходимость назначения антимикотических средств с целью профилактики кандидоза при лечении воспалений шейки матки и влагалища. Беременность не является противопоказанием к его назначению.

Литература

1. *Прилепская В.Н. Особенности инфекционных процессов нижнего отдела половых путей. Возможности терапии препаратами для локального применения.*
2. *Байрамова Г.Р. Бактериальный вагиноз. Опыт применения препарата Тержинан в лечении бактериального вагиноза.*
3. *Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Экзо- и эндоцервициты. Возможности терапии.*
4. *Сенчук А.Я., Михальский Л.А., Рогачева В.П. Показатели местного гуморального иммунитета до и после лечения воспалительных заболеваний шейки матки и влагалища препаратом Тержинан.*
5. *Венцковский Б.М. Использование препарата Тержинан в акушерстве и гинекологии.*
6. *Логутова Л.С., Новикова С.В. Лечение кольпитов и вагинитов различной этиологии у беременных препаратом Тержинан.*
7. *Костава М.Н. Роль воспаления в диагностике и лечении патологии шейки матки.*
8. *Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Современное лечение кандидозного вульвовагинита.*
9. *Савичева А.М., Захаревич Н.Н., Михнина Е.А. Применение препарата Тержинан при вагинальном кандидозе.*

Эндометриоз шейки матки

Указатель описаний ЛС

Эндометриоз шейки матки (ЭШМ) — патологический процесс, характеризующийся появлением на влагалищной части шейки матки ткани, сходной по строению со слизистой оболочкой матки и подвергающейся циклическим изменениям соответственно менструальному циклу.

Эпидемиология

Распространенность ЭШМ достигает 24% от всех случаев эндометриоза.

Классификация

ЭШМ является одной из форм наружного генитального эндометриоза.

Этиология и патогенез

Эндометриоз чаще развивается у женщин с нарушением гормонального гомеостаза, хроническими воспалительными процессами в области малого таза, имеющими генетическую предрасположенность.

Факторы, способствующие развитию эндометриоза шейки матки:

- аборт;
- патологические роды, большое число родов;
- диагностические манипуляции (РДВ, цервикоскопия, гистероскопия, гистеросальпингография);
- введение и удаление ВМС с неоднократным наложением пулевок на шейку матки;
- физио-хирургическое лечение патологии шейки матки (ДЭК, радиоволновая хирургия, криодеструкция, лазерная вапоризация, пластическая операция по восстановлению целостности шейки матки);
- надвлагалищная ампутация матки по поводу миомы матки и аденомиоза (нерадикальное лечение).

Эндометриоидные гетеротопии располагаются не только на влагалищной части шейки матки, но нередко и в дистальном отделе слизистой оболочки цервикального канала.

Клинические признаки и симптомы

Один из **основных симптомов ЭШМ** — кровянистые пред- и постменструальные выделения («мазня»).

В случае локализации эндометриоидных гетеротопий только во влагалищной части шейки матки болевой синдром, как правило, отсутствует. Лишь при их прорастании в цервикальный канал или при сочетании ЭШМ с эндометриозом другой локализации возникают тянущие боли внизу живота, меняющие свою интенсивность в течение цикла, диспареуния.

В ряде случаев клинические проявления отсутствуют.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ЭШМ устанавливают на основании данных:

- осмотра шейки матки с помощью зеркал;
- кольпоскопии (в предменструальный период);
- прицельной биопсии с последующим гистологическом исследованием;
- при подозрении на эндометриоз слизистой оболочки цервикального канала биопсии предшествует диагностическое выскабливание эндоцервикса.

При осмотре шейки матки с помощью зеркал на влагалищной части шейки матки выявляются очаги небольшой величины (2—5 мм в диаметре), красноватого цвета, выделяющиеся на бледно-розовой слизистой оболочке шейки матки. В лютеиновой фазе цикла, особенно в дни, предшествующие менструации, очаги эндометриоза приобретают сине-багровую окраску, размер их немного увеличивается. При локализации в области слизистой оболочки канала шейки матки очаги эндометриоза иногда имеют вид полипа, могут симулировать картину хронического эндоцервицита.

Кольпоскопическая картина ЭШМ характеризуется изменением цвета и объема участков эндометриоидной ткани в зависимости от фаз менструального цикла.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику эндометриоза шейки матки проводят со следующими заболеваниями:

- раком шейки матки;
- хроническим эндоцервицитом;
- телеагиоэктазиями;
- кистами желез Набота с геморрагическим содержимым.

Клинические рекомендации

Лечение зависит от степени распространенности процесса. Лечение ЭШМ у пациенток репродуктивного возраста с сохраненным менструальным циклом **комбинированное гормональное** и **оперативное**: наиболее целесообразна коагуляция очагов эндометриоза с применением CO_2-лазера. Удаление очага необходимо производить в раннюю фолликулиновую фазу менструального цикла (6—7-й день, до 10-го дня цикла).

При ЭШМ за 1 месяц до и после 3-го месяца коагуляции гетеротопий назначают комбинированные пероральные контрацептивы (КПК) или гестагены:

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 20 мкг/75 мкг или 30 мкг/75 мкг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, затем перерыв 7 сут, или 1 р/сут непрерывно, 6—9 мес

или

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 20 мкг/150 мкг или 30 мкг/150 мкг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, затем перерыв 7 сут, или 1 р/сут непрерывно, 6—9 мес

или

Этинилэстрадиол/диеногест внутрь 30 мкг/2 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, затем перерыв 7 сут, или 1 р/сут непрерывно, 6—9 мес ***или***

Этинилэстрадиол/норгестимат внутрь 35 мкг/250 мкг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, затем перерыв 7 сут, или 1 р/сут непрерывно, 6—9 мес.

Применение гестагенов предпочтительнее (однако ввиду более частого развития побочных эффектов при малых формах эндометриоза со скудными клиническими проявлениями назначаются КПК):

Дидрогестерон внутрь 10—20 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, затем перерыв 7 сут, или 1 р/сут непрерывно, 6—9 мес **или**

Левоноргестрел, внутриматочная система[1]*, ввести в полость матки на 4—6-й день менструального цикла, однократно* **или**

Медроксипрогестерон в/м 150 мг 1 раз в 2—3 мес, 6—9 мес **или**

Норэтистерон внутрь 5—10 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, затем перерыв 7 сут, или 1 р/сут непрерывно, 6—9 мес **или**

Прогестерон внутрь 100 мг 2 р/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла, 6—9 мес.

Схема терапии зависит от распространенности процесса и выраженности клинических симптомов.

Агонисты ГнРГ или ЛС с антигонадотропным действием показаны **при распространенном ЭШМ или при его сочетании с внутренним эндометриозом**:

Бусерелин, спрей, 150 мг в каждую ноздрю 3 р/сут со 2-го дня менструального цикла непрерывно, 4—6 мес **или**

Гестринон внутрь 2,5 мг 2 р/нед со 2-го дня менструального цикла непрерывно, 6—9 мес **или**

Гозерелин п/к в переднюю брюшную стенку 3,6 мг 1 раз в 28 сут со 2-го дня менструального цикла, 3—6 мес **или**

Даназол внутрь 200 мг 2—3[2] *р/сут со 2-го дня менструального цикла непрерывно, 3—6 мес* **или**

Лейпрорелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут со-2-го дня менструального цикла, 3—6 мес **или**

Трипторелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут со 2-го дня менструального цикла, 3—6 мес.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:

- отсутствие клинических проявлений заболевания;
- отсутствие эндометриоидных гетеротопий по данным кольпоскопии.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты **КПК, гестагенов, агонистов ГнРГ** и **ЛС с антигонадотропным действием** подробно описаны в I разделе этой книги в соответствующих главах.

Ошибки и необоснованные назначения

Применение трехфазных ОК.

Коагуляция ЭШМ при II—III степени распространенного внутреннего эндометриоза.

Прогноз

Рецидивы заболевания после адекватного удаления эндометриоидного очага встречаются крайне редко.

Установлено, что гормональное лечение, назначаемое непосредственно после проведения оперативного вмешательства, значительно улучшает результаты лечения и снижает частоту возникновения рецидивов заболевания.

Клиническое выздоровление наступает в 8 раз чаще в случае проведения гормонотерапии непосредственно после оперативного удаления очагов эндометриоза.

[1] Внутриматочная система — Т-образный стержень с контейнером, содержащим 52 мг левоноргестрела; корпус контейнера с гормоном покрыт полидиметилсилоксановой мембраной, которая регулирует выделение левоноргестрела в полость матки, поддерживая его на уровне 20 мкг/сут. *(Примеч. ред.)*

[2] Прием даназола начинают с 400 мг/сут.

Литература

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы. М., 1998.
2. Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза. М., 1990.
3. Железнов Б.И., Стрижаков А.Н. Генитальный эндометриоз. М., 1985.
4. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы: Клинические лекции. М., 2003.
5. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. М., 2003.
6. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Эндометриоз: клинические и терапевтические аспекты. М., 1996.
7. Anderbert A. Endometriosis a discussion document. Human Reproduction 1992; 7: 432—435.
8. Edwards R., et al. Эндометриоз. Международный конгресс по эндометриозу. М., 1996; 76—83.
9. Thomas E. Endometriosis 1995. Confusion or sense. Int. J. Obstet. Gynecol. 1995; 48: 149—153.
10. Thomas E. К проблеме бессимптомно протекающего эндометриоза. В кн.: Аналоги ГНРГ в репродуктивной медицине. М., 1997; 113—124.



Применение Люкрина депо при эндометриозе, миоме матки и других заболеваниях[1]

Сегодня наиболее эффективными и хорошо изученными препаратами для лечения эндометриоза и миомы матки считаются агонисты ГнРГ, к группе которых относится лейпрорелина ацетат в форме суспензии для парентерального применения (**Люкрин депо**, Abbott), обеспечивающий стойкий терапевтический эффект при подкожном или внутримышечном введении 1 раз в месяц (4 недели).

В сравнительных клинических исследованиях у больных эндометриозом и миомой матки показана равная или более высокая эффективность лейпрорелина по сравнению с препаратами других групп, а также его лучшая переносимость [1], а по результатам мета-анализа показана большая безопасность лейпрорелина ацетата по сравнению с даназолом у женщин с эндометриозом [2]. Снижение минеральной плотности костной ткани при длительном применении лейпрорелина удается успешно корригировать применением других препаратов, например тиболона [3], и применением препарата интермиттирующими курсами [4].

В открытом исследовании показано, что такое применение лейпрорелина позволяет длительно успешно контролировать симптомы лейомиомы матки и может стать альтернативой хирургическому вмешательству [4].

Применение лейпрорелина в предоперационном периоде способствует остановке кровотечения и коррекции анемии, уменьшению интраоперационной кровопотери, уменьшению размеров опухоли (по результатам Кокрановского мета-анализа терапия лейпрорелином в течение 3 месяцев ведет к уменьшению объема миомы на 40—60%) и облегчению (при необходимости) выполнения вагинальной гистерэктомии, а также облегчению проведения лапароскопических методов исследования и улучшению их результатов [5].

У женщин с эндометриозом лейпрорелин подавляет рост эндометриоидных имплантатов, позволяя выполнять щадящие хирургические вмешательства и сохранять детородную функцию. Он эффективно уменьшает боль примерно у 75—92% больных [6] и может быть рекомендован для эмпирического применения при хронической боли в малом тазу у женщин с подозрением на эндометриоз [7].

При эндометриозе лейпрорелин применяют для предоперационной подготовки, в т.ч. и к лапароскопическому лечению. У женщин, перенесших нерадикальное хирургическое вмешательство, его используют после операции для профилактики рецидива [8].

Лейпрорелин является эффективным вспомогательным средством для индукции овуляции у женщин, страдающих бесплодием [9]. Имеющиеся в настоящее время сведения позволяют предположить его благоприятное влияние на бесплодие, обусловленное эндометриозом [1].

Результаты продолжающихся исследований могут расширить применение лейпрорелина при других заболеваниях. Так, показан благоприятный эффект препарата у женщин с дисфункциональными маточными кровотечениями, синдромом поликистозных яичников, предменструальным синдромом, гирсутизмом, метастатическим раком молочной железы, раком эндометрия и яичников [9].

[1] Автор: Ушкалова Е.А., д.м.н.

Литература

1. *Lessey B.A. Medical management of endometriosis and infertility. Fertil Sterilt 2000; 73: 1089 —1096.*

2. Sagsveen M., Farmer J.E., Prentice A., Breeze A. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. Cochrane Database Syst Rev. 2003; 4: CD001297.
3. Palomba S., Affinito P., Di Carlo C., Bifulco G., Nappi C. Long-term administration of tibolone plus gonadotropin-releasing hormone agonist for the treatment of uterine leiomyomas: effectiveness and effects on vasomotor symptoms, bone mass, and lipid profiles. Fertil. Steril. 1999; 72: 889—895.
4. Scialli A.R., Levi A.J. Intermittent leuprolide acetate for the nonsurgical management of women with leiomyomata uteri. Fertil. Steril. 2000; 74: 540—546.
5. Lethaby A., Vollenhoeven B., Sowter M. Preoperative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001; 2: CD000547.
6. Kiesel L., Bertges K., von Holst T.R., Runnebaum B. Treatment of endometriosis. Archives of Gynecology and Obstetrics 1989; 245 (1—4): 937—940.
7. Ling F.W. Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. Pelvic Pain Study Group. Obstet. Gynecol. 1999 Jan; 93 (1): 51—58.
8. Кира Е.Ф., Ермолинский И.И., Мелько А.И. Эндометриоидная болезнь. Современные принципы лечения. Гинекологическая эндокринология, 2004; 6 (5).
9. Plosker G.L., Brogden R.N. Leuprorelin. A review of its pharmacology and therapeutic use in prostatic cancer, endometriosis and other sex hormone-related disorders. Drugs 1994 Dec; 48 (6): 930—967.

Воспалительные заболевания органов малого таза

Указатель описаний ЛС

Под термином **«воспалительные заболевания органов малого таза»** (ВЗОМТ) объединяется весь спектр воспалительных процессов в области верхних отделов репродуктивного тракта у женщин как в виде отдельных нозологических форм, так и в любой возможной комбинации.

Эпидемиология

До 11% женщин репродуктивного возраста лечатся от ВЗОМТ, но истинная распространенность заболевания остается неизвестной, т.к. подавляющее большинство диагнозов ставится на основании клинических критериев, обладающих низкой чувствительностью и специфичностью.

Классификация

К ВЗОМТ традиционно относят:
- эндометрит;
- сальпингит;
- тубоовариальный абсцесс;
- пельвиоперитонит.

Некоторыми экспертами в качестве отдельных нозологических форм выделяются также **параметрит** и **оофорит**.

Этиология и патогенез

Характерна полимикробная этиология воспалительных заболеваний органов малого таза с преобладанием возбудителей, передаваемых половым путем: *Neisseria gonorrhoeae* (25—50%), *Chlamydia trachomatis* (25—30%).

Это могут быть и микроорганизмы, являющиеся частью нормальной влагалищной микрофлоры: аэробно/-анаэробные ассоциации микроорганизмов (25—60%) — *Gardnerella vaginalis, Bacteroides, Peptostreptococcus, Mobiluncus, Streptococcus, Enterobacteriaceae* и т. д.

Инфицирование происходит восходящим путем. Источником являются влагалище и шейка матки.

Некоторые специалисты считают, что возбудителями ВЗОМТ могут быть *Mycoplasma hominis* и *Ureap-*

lasma urealyticum. Однако в рассматриваемой ситуации эти микроорганизмы скорее комменсалы, чем патогены, а если и играют какую-то роль в развитии воспалительных заболеваний органов малого таза, то достаточно редко.

Факторы риска развития ВЗОМТ:

- молодые незамужние женщины (≤ 20 лет);
- низкий социально-экономический статус, ЗППП в анамнезе;
- частая смена половых партнеров (или новый половой партнер в последние 3 месяца);
- внутриматочные манипуляции (прерывание беременности, введение ВМС, гистеросальпингография, ЭКО, полипы эндометрия и т.п.);
- бактериальный вагиноз.

Клинические признаки и симптомы

При ВЗОМТ возможны следующие клинические проявления:

- болезненность при пальпации в нижних отделах живота;
- болезненность в области придатков яичников;
- болезненные тракции шейки матки;
- диспареуния;
- патологические выделения из шейки матки или влагалища;
- гипертермия (≥ 38° С).

Необходимо помнить о том, что ВЗОМТ могут протекать абсолютно бессимптомно, поэтому во многих случаях заболевание остается нераспознанным.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

В связи с очень широким диапазоном симптомов и признаков клиническая диагностика ВЗОМТ у женщин представляет значительные трудности. Лабораторные и инструментальные методы диагностики носят определяющий характер, но часто по тем или иным причинам недоступны. Выделяют минимальные, дополнительные и определяющие критерии диагностики ВЗОМТ.

Минимальные критерии диагностики ВЗОМТ:

- болезненность при пальпации в нижних отделах живота;
- болезненность в области придатков;
- болезненные тракции шейки матки.

При наличии указанных признаков и в отсутствие какой-либо другой причины заболевания эмпирическое лечение ВЗОМТ должно проводиться у всех сексуально активных женщин репродуктивного возраста. В данном случае оправдана гипердиагностика, поскольку неправильно поставленный диагноз и недостаточная терапия могут привести к серьезным последствиям.

Для повышения специфичности диагностики могут использоваться **дополнительные критерии**:

- температура тела ≥ 38° С;
- лейкоцитоз > 10 000 в мм^3;
- повышение СОЭ и С-реактивного белка;
- патологические выделения из шейки матки или влагалища;
- лабораторное подтверждение цервикальной инфекции (*N. gonorrhoeae, C. trachomatis*).

Определяющие критерии доказывают наличие ВЗОМТ:

- гистологическое обнаружение эндометрита при биопсии эндометрия;
- сонографическое и бимануальное подтверждение воспалительных тубоовариальных образований;
- лапароскопическая картина ВЗОМТ.

Однако необходимо помнить о том, что не существует ни одного лабораторного или инструментального метода исследования, который мог бы исключить наличие ВЗОМТ. Так, например, при использовании лапароскопии (золотой стандарт диагностики ВЗОМТ) невозможно установить наличие эндометрита, а при биопсии эндометрия — сальпингита. Поэтому залогом успешной диагностики ВЗОМТ должно быть комплексное обследование пациента.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз ВЗОМТ проводят с:

- внематочной беременностью;

- острым аппендицитом;
- эндометриозом;
- перекрутом кисты яичника;
- функциональными тазовыми болями (неясного генеза).

Клинические рекомендации

Схемы лечения ВЗОМТ должны эмпирически обеспечивать элиминацию широкого спектра возможных возбудителей, включая *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, энтеробактерии, грамположительные кокки, неспорообразующие облигатные анаэробы и т.д.

Применяются схемы для парентерального (госпитальный этап) и перорального лечения (амбулаторный этап).

Госпитализация показана в следующих случаях:

- тяжелое состояние, тошнота, рвота, температура тела ≥ 38° С;
- наличие тубоовариального абсцесса;
- неэффективность или невозможность амбулаторного лечения;
- беременность;
- наличие иммунодефицита (ВИЧ-инфекция, иммуносупрессивная терапия и т.д.);
- невозможность исключения острой хирургической патологии (внематочная беременность, аппендицит и т.д.).

Лечение в стационарных условиях

ЛС выбора:

Амоксициллин/клавуланат в/в 1000 мг/200 мг 3—4 р/сут, затем через 24—48 ч после клинического улучшения внутрь 500 мг/125 мг 3 р/сут или 1000 мг/200 мг 2 р/сут, до 14 сут

\+

Доксициклин в/в 100 мг 2 р/сут, затем через 24—48 ч после клинического улучшения внутрь 100 мг 2 р/сут, до 14 сут

или

Клиндамицин в/в 900 мг 3 р/сут, затем через 24—48 ч после клинического улучшения внутрь 300 мг 4 р/сут, до 14 сут

\+

Гентамицин в/в или в/м 5—6 мг/кг 1 р/сут, 14 сут.

Парентеральное лечение может быть прекращено через 24—48 ч после клинического улучшения (температура тела < 37,5° С, уровень лейкоцитов в крови < 10 000 мм³), но пероральная терапия доксициклином, клиндамицином или защищенными пенициллинами должна быть продолжена до 14 дней.

При наличии тубоовариального абсцесса предпочтение отдается защищенным пенициллинам или линкозамидам, т.к. они обеспечивают элиминацию более широкого спектра возбудителей, включая анаэробы.

Альтернативные ЛС:

Левофлоксацин в/в 500 мг 1 р/сут, затем через 24—48 ч после клинического улучшения внутрь 500 мг 1 р/сут, до 14 сут **или**

Офлоксацин в/в 400 мг 2 р/сут, затем через 24—48 ч после клинического улучшения внутрь 400 мг 2 р/сут, до 14 сут

\+

Метронидазол в/в 500 мг 3 р/сут, затем через 24—48 ч после клинического улучшения внутрь 500 мг 2 р/сут, до 14 сут.

При замене офлоксацина или левофлоксацина на ципрофлоксацин к проводимому лечению необходимо добавлять доксициклин, т.к. ципрофлоксацин малоэффективен в отношении *C. trachomatis*:

Ципрофлоксацин в/в 200 мг 2 р/сут, затем через 24—48 ч после клинического улучшения внутрь 200 мг 2 р/сут, до 14 сут

\+

Доксициклин в/в 100 мг 2 р/сут, затем через 24—48 ч после клинического улучшения внутрь 100 мг 2 р/сут, до 14 сут

\+

Метронидазол в/в 500 мг 3 р/сут, затем через 24—48 ч после клинического улучшения внутрь 500 мг 2 р/сут, до 14 сут

или

Цефотаксим в/в 2 г 3 р/сут, 14 сут **или**
Цефтриаксон в/в 2 г 1 р/сут, 14 сут

\+

Доксициклин в/в 100 мг 2 р/сут, затем через 24—48 ч после клинического улучшения внутрь 100 мг 2 р/сут, до 14 сут

\+

Метронидазол в/в 500 мг 3 р/сут, затем через 24—48 ч после клинического улучшения внутрь 500 мг 2 р/сут, до 14 сут.

Оптимальный выбор цефалоспорина для этого режима не определен, но в любом случае предпочтительно использование ЛС III поколения (цефтриаксон, цефотаксим). За рубежом широкое распространение получили цефалоспорины II поколения с улучшенной антианаэробной активностью — цефотетан и цефокситин. Однако в России эти средства не применяются, к тому же по антианаэробной активности они уступают защищенным пенициллинам и нитроимидазолам.

Лечение в амбулаторных условиях

ЛС выбора:

Левофлоксацин внутрь 500 мг 1 р/сут, 14 сут **или**
Офлоксацин пролонгированного действия 800 мг 1 р/сут **или**
Офлоксацин внутрь 400 мг 2 р/сут, 14 сут

\+

Метронидазол внутрь 500 мг 2 р/сут, 14 сут

или

Цефотаксим в/м 500 мг, однократно **или**
Цефтриаксон в/м 250 мг, однократно

\+

Доксициклин внутрь 100 мг 2 р/сут, 14 сут.

Альтернативные ЛС:

Амоксициллин/клавуланат внутрь 500 мг/125 мг 3 р/сут или 1000 мг/200 мг 2 р/сут, 14 сут

\+

Доксициклин внутрь 100 мг 2 р/сут, 14 сут.

В случае отсутствия признаков клинического улучшения в течение 72 ч от начала терапии требуются уточнение диагноза (возможна необходимость хирургического вмешательства) и переход на парентеральное лечение.

Половые партнеры пациенток с ВЗОМТ (бывшие в контакте в течение 60 дней до появления симптомов) нуждаются в обследовании и, при необходимости, лечении из-за высокой вероятности выявления у них уретрита гонококковой или хламидийной этиологии.

Оценка эффективности лечения

- Купирование клинических симптомов заболевания.
- Нормализация лабораторных показателей.

Осложнения и побочные эффекты лечения

См. соответствующие главы I раздела.

Ошибки и необоснованные назначения

- Несвоевременная диагностика заболевания.
- Нерациональная антибиотикотерапия.
- Продолжение малоэффективной консервативной терапии при наличии показаний к оперативному вмешательству.

Прогноз

При рациональных подходах к диагностике и лечению пациенток прогноз достаточно благоприятен.

Литература

1. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М., 2002.*

2. *Рациональная антимикробная фармакотерапия: Руководство для практикующих врачей. Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. М.: Литтерра, 2003.*
3. *European STD Guidelines. Int. J. STD & AIDS. 2001; 12: 3.*
4. *Sexually Transmitted Diseases. Treatment Guidelines. CDC MMWR. 2002; 51. RR-6.*



Пролонгированные формы фторхинолонов — новые перспективы в профилактике и лечении гинекологических инфекций

Ранбакси — крупная международная фармацевтическая компания с центром производства в Индии (имеются также заводы в США, Франции, Ирландии, Китае), специализирующаяся на производстве высококачественных лекарств и субстанций уже хорошо известных и зарекомендовавших себя препаратов.

Ранбакси занимает второе место в мире (включая крупнейшие мультинациональные фармацевтические корпорации) по выпуску фторхинолоновых антибиотиков и разделяет ведущее место на рынке этих антибиотиков в России.

Последняя новинка Ранбакси на рынке России — это **фторхинолоновые антибиотики пролонгированного действия** (собственная патентованная разработка): пролонгированный ципрофлоксацин (**Цифран ОД**) и пролонгированный офлоксацин (**Заноцин ОД**), которые уже доступны для российского здравоохранения.

Права на выпуск пролонгированного ципрофлоксацина для фармацевтического рынка США были приобретены у Ранбакси известным концерном Байер.

Цифран ОД — это таблетки ципрофлоксацина пролонгированного высвобождения, имеющие сложную матричную структуру и позволяющие поддерживать высокие концентрации препарата в течении 24 ч после приема. В Цифране ОД используются три типа субстанций ципрофлоксацина с разной фармакокинетикой, упакованные в два специальных слоя — наружный и внутренний.

Используется не только хорошо известный фармакологам ципрофлоксацина гидрохлорид моногидрат (+H_2O), который входит в наружный слой препарата, а также ципрофлоксацина гидрохлорид секвигидрат (+1,5 H_2O), который несколько замедляет высвобождение.

Внутреннее ядро таблетки (65% всей массы) содержит ципрофлоксацина бетаин (нет гидрохлоридного радикала HCl), отличающийся медленной фармакокинетикой.

Препарат имеет оригинальную систему высвобождения эрозивно-матричного типа. Таблетка разработана таким образом, что ее структура позволяет максимально долго удерживаться в желудке и в верхних отделах тонкого кишечника, где и происходит основное всасывание препарата.

Разработчикам ципрофлоксацина пролонгированного высвобождения удалось увеличить период полувыведения препарата в 3,85 раза (с 3,5 до 13,5 ч), пиковая концентрация ципрофлоксацина увеличилась на 40% (для 500 мг) и на 51% (для 1000 мг) по сравнению с обычной лекарственной формой.

При проведении сравнительных контролируемых рандомизированных клинических испытаний ципрофлоксацина пролонгированного действия и обычного ципрофлоксацина было показано, что пролонгированный препарат показал лучшую клиническую эффективность (на 3—4%) при лечении осложненных и неосложненных урогенитальных инфекций (1326 пациентов, 2002—2003 гг.).

При проведении этих испытаний фактор выполняемости пациентом назначений врача (комплаенс) был нивелирован, т.е. пациенты с ошибками и пропусками приема препарата исключались из статистики.

В реальной клинической практике более высокй комплаенс пролонгированного

ципрофлоксацина может еще больше повысить клиническую эффективность (до 10%) по сравнению с традиционной лекарственной формой.

Ципрофлоксацин в таблетках — наиболее популярный пероральный антибиотик в России. Появление принципиально новой лекарственной формы препарата позволяет оптимизировать терапию и поднять ее эффективность. Препарат позволяет проводить надежную антибиотикопрофилактику перед оперативными вмешательствами приемом всего одной таблетки.

Цифран ОД 1000 мг является в настоящее время самым мощным в мире пероральным «грамотрицательным» антибиотиком, который с успехом применяется и в стационаре.

Цифран ОД выпускается в виде таблеток пролонгированного действия, по 500 мг и 1000 мг, которые с успехом заменяют таблетки обычного ципрофлоксацина для двукратного приема по 250 мг и 500 мг соответственно.

Таблетки Цифрана ОД 500 мг показаны для терапии неосложненных инфекций мочевыводящих путей (острый цистит).

При инфекциях более тяжелого течения или с целью антибиотикопрофилактики перед внутриматочными манипуляциями или перед операциями на органах малого таза следует применять Цифран ОД 1000 мг.

Цифран ОД прошел широкую апробацию и клинические испытания во многих авторитетных клиниках России [1, 2], где показал себя высокоэффективным препаратом, очень удобным для применения как в амбулаторной, так и в госпитальной практике.

Цифран ОД особенно интересен ввиду поддержания терапевтических концентраций в организме в течение 24 ч после приема, что позволяет в ряде случаев назначать препарат вечером накануне оперативного вмешательства.

Цифран ОД был успешно испытан как средство для антибиотикопрофилактики и превентивной терапии во многих авторитетных гинекологических клиниках России.

Наиболее рекомендуемая схема применения — это одна таблетка Цифрана ОД 1000 мг за 2—4 ч до вмешательства, с возможным последующим назначением во второй и третий день. Причем не отмечено ни одного случая развития инфекционных осложнений во всех проведенных исследованиях [1, 2].

Заноцин ОД — это таблетки офлоксацина пролонгированного действия, по строению похожие на пролонгированный ципрофлоксацин. Здесь также есть двухслойная матричная система пролонгированного высвобождения, но применяются два типа активной субстанции.

Задача разработчиков в этом случае была несколько проще. Период полувыведения офлоксацина 7,5 ч, и растянуть его до однократного приема в сутки легче, чем в случае с ципрофлоксацином. Авторам офлоксацина пролонгированного высвобождения удалось увеличить период полувыведения препарата в 2,27 раза (до 17 ч), пиковая концентрация офлоксацина увеличилась на 20% по сравнению с обычной лекарственной формой.

Особенность офлоксацина — это более выраженная активность против атипичных и проблемных микроорганизмов, таких как хламидии, микоплазмы, микобактерии.

Поэтому Заноцин ОД чаще применяется для терапии инфекций мочеполового тракта; заболеваний, передаваемых половым путем; воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ); простатитов любой этиологии и имеет большой интерес для гинекологов.

Благодаря высокой дозе офлоксацина (800 мг), содержащейся в одной таблетке, его концентрация в моче и в мочеполовых органах достигает таких величин, что позволяет подавлять даже резистентные штаммы патогенов.

Из-за хорошей переносимости и отсутствия собственного метаболизма в печени офлоксацин рекомендуется ВОЗ в качестве наиболее предпочитаемого фторхино-

лона для комплексного лечения резистентных форм туберкулеза. Длительность курсов такой терапии может достигать 18 месяцев, поэтому требования к безопасности для применяемого антибиотика очень высоки. Заноцин ОД полностью соответствует этим требованиям.

Заноцин ОД отличает высокая экономичность, которая превосходит наиболее известные препараты офлоксацина в России.

Заноцин ОД выпускается в виде таблеток пролонгированного действия по 400 мг и 800 мг, которые с успехом заменяют таблетки обычного офлоксацина для двукратного приема по 200 мг и 400 мг.

Офлоксацин входит в стандарты Российской Федерации и в рекомендации ВОЗ для лечения гонореи, хламидиоза, урогенитальных заболеваний, ассоциированных с генитальными микоплазмами; простатита, ВЗОМТ [3, 4]. У молекулы хорошо документирована клиническая эффективность по широкому ряду показаний и безопасность.

Таблетки Заноцина ОД 400 мг чаще применяются для терапии инфекций мочевыводящих путей и ВЗОМТ у женщин с небольшой массой тела (40—50 кг).

Для лечения ВЗОМТ у женщин с нормальной массой тела и урогенитальных инфекций у их партнеров следует применять таблетки Заноцин ОД 800 мг.

Заноцин ОД лучше проникает в предстательную железу по сравнению с ципрофлоксацином и норфлоксацином, поэтому лучше подходит для лечения половых партнеров пациенток с ВЗОМТ.

При лечении простатита любой этиологии и инфекций, вызванных проблемными патогенами (хламидии, генитальные микоплазмы, микобактерии туберкулеза, пневмококки), также рекомендуются таблетки Заноцин ОД 800 мг.

Заноцин ОД является препаратом первого выбора для терапии ВЗОМТ в амбулаторных условиях, а также для лечения или профилактики урогенитальных инфекций у половых партнеров. Здесь часто прием пролонгированного офлоксацина комбинируется с назначением таблеток тинидазола или метронидазола.

Эти препараты расширяют спектр действия Заноцина ОД на простейшие (трихомонада) и на анаэробы (включая гарднереллу).

С целью повышения удобства приема для пациенток — только один раз в день — более рационально сочетание Заноцина ОД с тинидазолом, поскольку в отличие от метронидазола он может применяться тоже один раз в сутки.

Другим важным показанием для назначения Заноцина ОД является лечение урогенитального хламидиоза и микоплазмозов, особенно после неудачи предшествующей терапии макролидами или доксициклином.

Дело в том, что у этих обеих групп антибиотиков много общего. Это бактериостатики с похожим механизмом действия — подавление синтеза белка на рибосомах бактерии.

Только макролиды делают это на уровне 50-субъединицы, а тетрациклины — на уровне 30-субъединицы рибосомы. Поэтому при неудаче терапии каким-либо из этих антибиотиков более надежно назначить из-за возможной перекрестной резистентности между ними препарат офлоксацин из группы фторхинолонов с принципиально другим механизмом действия.

Фармакокинетика ОД-форм фторхинолонов оптимизирована для кислого pH в полости желудка. Поэтому лучшие пиковые концентрации ОД-препараты показывают при приеме во время или после еды, в отличие от обычных фторхинолонов, где лучше фармакокинетика натощак.

Также не рекомендуется делить или разламывать ОД-таблетки. Есть меньшие дозировки для этих целей.

Заноцин ОД успешно испытывался в ведущих клиниках России для лечения урогенитальных инфекций [5, 6].

Было показано, что лечение ВЗОМТ комбинацией Заноцина ОД и тинидазола имело лучшие показатели по микробиологической эффективности по сравнению с комбинацией ко-амоксиклава и доксициклина (или макролида). При этом удобство

приема один раз в день было гораздо выше, чем 2—3-кратное применение последней комбинации [5].

Комбинация Заноцина ОД с тинидазолом имеет высокую активность против простейших (трихомонада) в отличие от комбинации ко-амоксиклава с внутриклеточными антибиотиками (доксициклин или макролиды), где подобная активность отсутствует.

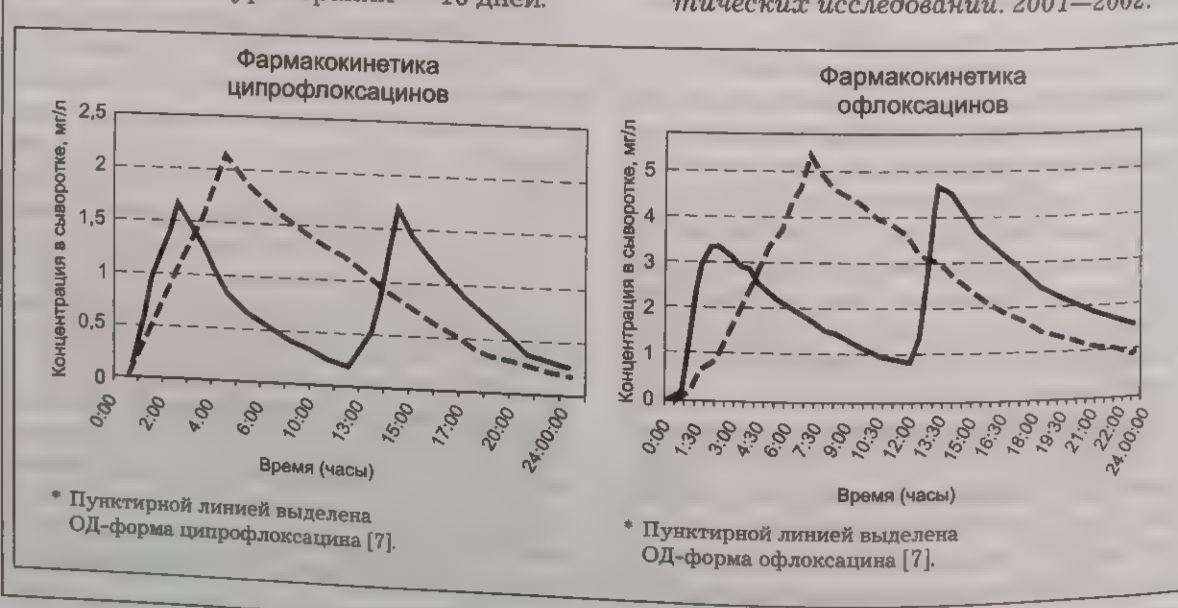
В этом заключается большая пригодность комбинации Заноцина ОД и тинидазола для эмпирической терапии урогенитальных инфекций в гинекологии.

При сравнении результатов терапии ВЗОМТ комбинацией Заноцина ОД и тинидазола однократно в сутки и стандартной терапии обычным офлоксацином с метронидазолом два раза в день было показано, что у пациенток, применявших первую комбинацию, была более быстрая клиническая динамика и лучшая клиническая эффективность (95% vs 90%). Причем 10-дневый курс Заноцина ОД имел лучшие показатели по сравнению со стандартным 14-дневным курсом обычного офлоксацина, не говоря о большем удобстве однократного приема над двукратным [6].

Однократный прием Заноцина ОД очень удобен для пациентов, дополнительное удобство составляет упаковка, рассчитанная на полный курс терапии — 10 дней.

Литература

1. *Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Буданов П.В. Профилактика и превентивная терапия инфекционных осложнений внутриматочной хирургии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2003; 2 (4).*
2. *Буянова С.Н., Щукина Н.А., Мгелиашвили М.В. Клинический опыт применения Цифрана ОД для профилактики инфекционных осложнений в оперативной гинекологии. Российский вестник акушера-гинеколога, 2004; № 5.*
3. *Яковлев В.П., Яковлев С.В. Рациональная антимикробная фармакотерапия. М., 2003; 2: 306 с.*
4. *Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Воспалительные заболевания органов малого таза. Трудный пациент, 2003; 3 (1): 35.*
5. *Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Клиническая оценка эффективности пролонгированной формы офлоксацина (Zanocin OD) в лечении больных острым сальпингоофоритом. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2004; 3 (3).*
6. *Пекарев О.Г., Киселева Т.В. Новые подходы в терапии острых воспалительных заболеваний придатков матки. Новосибирск, 2005.*
7. *Ранбакси: материалы фармакокинетических исследований. 2001—2002.*



* Пунктирной линией выделена ОД-форма ципрофлоксацина [7].

* Пунктирной линией выделена ОД-форма офлоксацина [7].

Глава 56. Онкогинекологические заболевания

Рак — злокачественная опухоль, развивающаяся из эпителиальной ткани.

Саркома — злокачественная опухоль, развивающаяся из элементов мезенхимы.

Злокачественным опухолям женских половых органов принадлежит особое место в клинической онкологии. Это наиболее часто встречающиеся злокачественные опухоли у женщин.

Ежегодно в мире регистрируются более 680 000 случаев заболеваний раком половых органов.

В России число вновь выявленных онкогинекологических заболеваний в 2000 г. достигло 39 000, что составило около 17% от числа всех злокачественных опухолей.

В данной главе рассмотрены следующие заболевания:

- рак вульвы;
- рак влагалища;
- рак шейки матки;
- рак тела матки;
- саркомы матки;
- рак яичников;
- рак маточной трубы;
- трофобластическая болезнь.

Фармакотерапия онкогинекологических заболеваний разделяется по типу воздействия на **химиотерапию** и **гормональную терапию**.

Химиотерапия может быть использована и как самостоятельный метод (трофобластическая болезнь), и как компонент **комбинированного** (предусматривающего использование двух различных по характеру воздействий) и **комплексного** (включающего три и более разнородных воздействия на опухолевый процесс — хирургический, лучевой, химио-, гормоно- и иммунотерапия) **лечения** онкогинекологических заболеваний.

Возможно применение противоопухолевых ЛС всех групп:

- алкилирующие ЛС;
- антиметаболиты;
- противоопухолевые антибиотики;
- противоопухолевые гормональные ЛС и агонисты гормонов;
- противоопухолевые гормональные ЛС и антагонисты гормонов;
- противоопухолевые ЛС растительного происхождения, включая алкалоиды.

Различают следующие разновидности химиотерапии:

- **системная** — введение ЛС внутрь, п/к, в/м, ректально;
- **регионарная** — введение ЛС в артериальные сосуды, питающие опухоль;
- **локальная** — нанесение мазей и введение растворов в серозные полости при наличии выпота (внутриплеврально, внутрибрюшинно), в спинномозговой канал (интратекально), а также непосредственно в опухолевую ткань.

Однако в лечении онкогинекологических заболеваний ведущая роль принадлежит **системной химиотерапии**, которая позволяет воздействовать как на первичную опухоль, так и на метастатические очаги.

Монохимиотерапия заключается в применении одного противоопухолевого ЛС, тогда как при **полихимиотерапии (комбинированной химиотерапии)** одновременно используется несколько ЛС.

По времени проведения химиотерапии различают 2 ее разновидности:

- **адъювантная** — назначается после оперативного лечения или лучевой терапии;
- **неоадъювантная** — проводится до операции или облучения с целью уменьшения массы опухоли, снижения стадии заболевания, облегчения выполнения хирургических вмешательств или повышения эффекта от облучения.

Рак влагалища

Указатель описаний ЛС

Противоопухолевые ЛС
Ломустин
Фторурацил
Цисплатин

Противоопухолевые ЛС растительного происхождения, включая алкалоиды
Винкристин
Доцетаксел
Паклитаксел

По правилам, принятым Международной федерацией акушеров и гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics — FIGO), при одновременном выявлении плоскоклеточного рака шейки матки и влагалища наблюдения относят к раку шейки матки. При поражении раковой опухолью вульвы и влагалища устанавливают диагноз рака вульвы.

Эпидемиология

Первичный рак влагалища — сравнительно редкая патология среди онкогинекологических заболеваний, частота его выявления составляет 1—3% всех случаев злокачественных новообразований половых органов у женщин. Значительно чаще (до 20% случаев) встречается метастатическое поражение влагалища на фоне опухолей другой локализации.

Частота метастазирования во влагалище при:
- раке эндометрия и хориокарциноме — 24—55%;
- раке шейки матки — 33%;
- раке мочевого пузыря и почек — 5%;
- раке прямой кишки — 2%;
- раке молочной железы — 1%;
- раке яичников — 1%.

Возраст пациенток с первичным раком влагалища варьирует от 17 до 85 лет, пик заболеваемости приходится на возраст 60—70 лет.

Такой разброс объясняется наличием нескольких различных механизмов развития этого состояния (*см. «Этиология и патогенез»*), а также особенностями клинического течения различных гистологических форм рака влагалища.

Меланома влагалища — еще одна относительно частая форма злокачественных новообразований влагалища; она составляет менее 0,5% всех злокачественных опухолей влагалища.

Классификация

Международная клиническая классификация рака влагалища по критериям TNM (1998) и стадиям FIGO (1988, уточнена в 1995 г.) представлена в **таблице 56.1**.

Табл. 56.1. Международная клиническая классификация рака влагалища по критериям TNM[1] (1998) и стадиям FIGO (1988, уточнена в 1995 г.)

TNM	FIGO	Объем поражения
T0		Первичная опухоль не определяется
Tis	0	Преинвазивная карцинома
T1	I	Опухоль ограничена влагалищем
T2	II	Опухоль вовлекает паравагинальные ткани, но не распространяется на стенки таза
T3	III	Опухоль распространяется на стенки таза
T4	IVA	Опухоль распространяется на слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки и/или выходит за пределы малого таза
M1	IVB	Отдаленные метастазы
NX		Недостаточно данных для оценки состояния регионарных ЛУ
N0		Нет признаков поражения метастазами регионарных ЛУ
Верхние $^2/_3$ влагалища		
N1		Метастазы в тазовых ЛУ
Нижние $^2/_3$ влагалища		
N1		Метастазы в паховых ЛУ с одной стороны
N2		Метастазы в паховых ЛУ с обеих сторон
MX		Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов
M0		Нет признаков метастазов

[1] T — первичная опухоль; N — регионарные ЛУ; M — отдаленные метастазы.

Этиология и патогенез

С учетом единого эмбриогенеза вульвы, влагалища и шейки матки из урогенитального синуса предполагается, что опухоли этих локализаций имеют общую этиологию и патогенез. Однако отождествлять эти опухоли нельзя, т.к. рак влагалища встречается в 30—40 раз реже, чем рак шейки матки.

Развитие рака влагалища связывают с возможной ролью следующих факторов:

- инфицированием ВПЧ типов 16 и 18;
- инфицированием ВПГ типа 2;
- постменопаузальной гипоэстрогенией (естественная или искусственная, приводящая к инволютивным, дистрофическим изменениям стенки влагалища);
- хроническим неспецифическим вагинитом;
- облучением и иммуносупрессией (местная и системная) у пациенток, получавших сочетанную лучевую терапию по поводу рака других органов малого таза или иммуносупрессивную терапию после трансплантации органов;
- механическими повреждениями слизистой оболочки влагалища у пациенток с полным выпадением матки при использовании пессариев;
- относительной предрасположенностью к развитию плоскоклеточного рака у молодых женщин с реконструктивно-пластическими операциями в анамнезе;
- курением в сочетании с другими этиологическими и патогенетическими факторами.

В США в свое время применение диэтилстильбестрола у женщин в I триместре беременности увеличило риск развития аденокарциномы влагалища и шейки матки у девочек.

Опухоль может распространяться на соседние органы (околоматочную клетчатку, мочевой пузырь, ректовагинальную перегородку и прямую кишку), а также лимфогенным путем в регионарные тазовые ЛУ (при поражении сводов и верх-

ней трети влагалища) и в паховые ЛУ (при локализации в нижней трети влагалища). На поздних стадиях возможно метастазирование гематогенным путем в легкие и кости.

Клинические признаки и симптомы

Различают **экзофитную, язвенную** и **инфильтративную** формы рака влагалища.

Первым симптомом являются кровянистые выделения при половом акте (наиболее рано при экзофитной опухоли). При изъязвлении опухоли появляются водянистые, сукровичные выделения, временами возникают кровотечения; позднее присоединяются боли, нарушаются функции соседних органов, отмечаются анемия, общая слабость, кахексия.

Меланома влагалища обычно локализуется в нижней трети и нередко проявляется характерной темно-серой или синеватой пигментацией. Типичным признаком опухоли является изъязвление.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика основывается на данных:
- гинекологического исследования;
- кольпоскопии;
- цитологического исследования мазков с поверхности опухоли;
- гистологического изучения биоптата.

Чаще встречается **плоскоклеточный рак** (ороговевающий, неороговевающий), реже — **железистый рак**.

Дифференциальный диагноз

При первичном раке влагалища необходимо проводить дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями:
- пролежнями;
- сифилитической и туберкулезной язвой;
- остроконечными кондиломами;
- доброкачественными новообразованиями влагалища;
- эндометриоидными гетеротопиями;
- образованиями влагалища метастатического характера.

Клинические рекомендации

До недавнего времени химиотерапия рака влагалища проводилась лишь с паллиативной целью в инкурабельных случаях.

В настоящее время при распространенном процессе лучевое лечение дополняют лекарственной терапией (цисплатин, блеомицин, фторурацил, доксорубицин, циклофосфамид).

Химиотерапия при раке влагалища применяется редко, она аналогична таковой при раке шейки матки.

Плоскоклеточный рак влагалища

С появлением новых цитостатических ЛС таксанов изменилось мнение о химиорезистентности плоскоклеточных форм рака.

При раке влагалища допустимо проведение химиотерапии не только в традиционных случаях (аденокарцинома, другие злокачественные опухоли — мелейомиосаркома, рабдомиосаркома, меланома), но и **при плоскоклеточном раке влагалища с последующим хирургическим лечением или присоединением лучевой терапии**:

Доцетаксел в/в в виде 1-часовой инфузии 100 мг/м^2 1 раз в 3 нед ***или***
Паклитаксел в/в в виде 3-часовой инфузии 175 мг/м^2 1 раз в 3 нед.

При плоскоклеточном раке *in situ* в случае невозможности применения лучевого или оперативного метода лечения можно использовать интравагинальную химиотерапию фторурациловой мазью:

Фторурацил, 5% мазь, во влагалище 5 г на ночь, 5 сут, повторные курсы каждые 45 сут, число необходимых курсов определяется индивидуально в процессе лечения.

При клинически выраженном раке (наличие визуально определяемой опухоли) и невозможности применить другие методы лечения также допустимо назначение фторурациловой мази.

Меланома влагалища

В комплексном лечении меланомы влагалища хорошо зарекомендовали себя различные химиотерапевтические схемы с включением одного из препаратов нитрозометилмочевины:

Винкристин в/в капельно 1,4 мг/м² в 1-е и 8-е сут

\+

Ломустин внутрь 80 мг/м² в 1-е сут

\+

Цисплатин в/в капельно 30 мг/м² в 3-и, 4-е, 5-е и 6-е сут.

Интервал между курсами лечения составляет 6 недель, число курсов определяется индивидуально (обычно 4—6 курсов).

Оценка эффективности лечения

Эффективность химиотерапии определяется полным исчезновением или уменьшением размеров первичной опухоли или ее метастазов, созданием условий для проведения радикального хирургического вмешательства.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При использовании **препаратов нитрозометилмочевины** могут наблюдаться тошнота, рвота, лейкопения, тромбоцитопения, стоматит, аллопеция.

Ошибки и необоснованные назначения

Следует иметь в виду, что химиотерапия при раке влагалища не столь эффективна, чтобы стать стандартным методом лечения.

Прогноз

Прогноз заболевания определяется степенью распространения опухоли и ее морфологической структурой.

Отдаленные результаты лечения зависят прежде всего от стадии заболевания.

Пятилетняя выживаемость при раке влагалища I стадии составляет 71%, при II стадии — 47%, при III стадии — 25%, при IV — 8%.

Меланома влагалища характеризуется крайне агрессивным течением. Общая пятилетняя выживаемость пациенток не превышает 14%.

Литература

1. *Gonzalez Sanchez J.L., Flores Murrieta G., Chavez Brambila J., et al. Topical 5-fluorouracil for treatment of vaginal intraepithelial neoplasms. Ginecol. Obstet. Mex 2002; 70: 244—247.*
2. *Grigsby P.W. Vaginal cancer. Curr Treat Options. Oncol. 2002; 2: 125—130.*
3. *Long H.J. 3rd, Rayson S., Podratz K.C., et al. Long-term survival of patients with advanced/recurrent carcinoma of cervix and vagina after neoadjuvant treatment with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with or without the addition of molgramostim, and review of the literature. Am. J. Clin. Oncol. 2002; 6: 547—551.*

Рак наружных половых органов (вульвы)

Указатель описаний ЛС

Блеомицин
Метотрексат
Митомицин
Фторурацил

Рак наружных половых органов (вульвы) — болезнь женщин пожилого и старческого возраста; большинство пациенток, страдающих этим заболеванием, находятся в возрасте 60—75 лет.

Результаты демографических исследований, проведенных в последние годы, свидетельствуют о возросшей численности женского населения, переступившего рубеж менопаузы. В этой связи в современном обществе неуклонно растет интерес к проблемам здоровья и социальной адаптации женщин в постменопаузе.

Эпидемиология

Рак вульвы — относительно редко встречающаяся опухоль. Заболеваемость в России и других экономически развитых странах Европы и Северной Америки примерно одинакова.

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женских половых органов в России рак вульвы составляет от 3 до 8% и занимает четвертое место после рака шейки матки, тела матки и яичников.

В США рак вульвы выявляют в 4% всех случаев онкогинекологических заболеваний и в 0,6% всех случаев рака у женщин. В 2001 г. в США диагностированы около 3600 случаев рака вульвы и около 800 смертей от него.

Средний возраст больных раком вульвы к моменту выявления заболевания составляет 68 лет (наибольший по сравнению с таковым для больных с другими опухолями органов репродуктивной системы). У девочек и женщин репродуктивного возраста рак вульвы встречается очень редко. По мере старения, особенно у лиц старше 70 лет, вероятность его возникновения увеличивается. У лиц старше 85 лет распространенность рака вульвы достигает уровня распространенности рака шейки и тела матки.

Факторы риска развития рака вульвы:

- пожилой возраст (у 3 из 4 женщин это заболевание диагностируется в возрасте старше 50 лет, у $^2/_3$ — в возрасте старше 70 лет);
- хроническое инфицирование вирусом папилломы человека;

- инфицирование ВИЧ;
- склерозирующий лишай;
- меланома или атипичные невусы на коже вне вульвы, передающиеся по наследству;
- низкий социально-экономический статус;
- вульварная интраэпителиальная неоплазия;
- рак половых органов другой локализации;
- ожирение;
- артериальная гипертония;
- сахарный диабет;
- частая смена половых партнеров;
- курение.

Классификация

Международная клиническая классификация рака вульвы TNM:

- **T — первичная опухоль:**
  - — **TX** — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
  - — **T0** — первичная опухоль не определяется;
  - — **Tis** — преинвазивная карцинома (карцинома *in situ*);
  - — **T1** — опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью, не более 2 см в наибольшем измерении:
    - T1a — с инвазией в строму не более 1 мм[1];
    - T1b — с инвазией в строму больше 1 мм[1];
  - — **T2** — опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью, более 2 см в наибольшем измерении;
  - — **T3** — опухоль, распространяющаяся на любую из следующих структур: нижнюю часть мочеиспускательного канала, влагалище, анальное кольцо;
  - — **T4** — опухоль, распространяющаяся на любую из следующих структур: слизистую оболочку мочевого пузыря, слизистую оболочку верхней части мочеиспускательного канала, слизистую оболочку прямой кишки или опухоль фиксирована к кости;
- **N — регионарные ЛУ:**
  - — **NX** — недостаточно данных для оценки состояния регионарных ЛУ;
  - — **N0** — нет признаков поражения метастазами регионарных ЛУ;
  - — **N1** — метастазы в регионарных ЛУ с одной стороны;
  - — **N2** — метастазы в регионарных ЛУ с обеих сторон.
- **M — отдаленные метастазы:**
  - — **MX** — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;
  - — **M0** — отдаленные метастазы не определяются;
  - — **M1** — имеются отдаленные метастазы (включая метастазы в ЛУ таза).

[1] Глубина инвазии определяется как распространение опухоли от эпителиально-стромального соединения наиболее поверхностного прилегающего сосочка дермы до самой глубокой точки инвазии.

Этиология и патогенез

Этиология и патогенез рака вульвы изучены недостаточно.

Механизм развития различных звеньев рака вульвы чаще индуцируется гормональной перестройкой, происходящей в климактерическом периоде и постменопаузе. Это в определенной мере и обусловливает тот факт, что рак вульвы возникает у женщин относительно пожилого возраста.

Выделяют фоновые и предраковые заболевания вульвы.

Фоновые процессы характеризуются большим числом клинических и патоморфологических проявлений, которые обусловлены дистрофическими изменениями вульвы. Их возникновение связано с обменными и нейроэндокринными нарушениями в процессе старения организма и в значительной мере с вирусным инфицированием. По клиническим проявлениям выделяют **крауроз** (склерозирующий лишай), **лейкоплакию** (плоскоклеточная гиперплазия) и **кондиломы** вульвы.

Предраковые заболевания вульвы представлены эпителиальными дисплазиями. В зависимости от степени пораже-

ния эпителиального пласта выделяют легкую, умеренную и тяжелую эпителиальную дисплазию. Диагноз устанавливают на основе гистологического исследования биоптатов.

В настоящее время принята классификация предзлокачественных изменений вульвы в виде **интраэпителиальной неоплазии вульвы** (VIN).

VIN I соответствует легкой дисплазии, VIN II — умеренной дисплазии, VIN III — тяжелой дисплазии и преинвазивной карциноме.

Если учесть средний возраст больных с неопухолевыми дистрофическими заболеваниями (56 лет), то понятно, что с целью выявления ранних форм новообразований вульвы особое внимание должно быть обращено на возрастную группу от 60 лет и старше.

Анатомо-топографические особенности наружных половых органов, обильное кровоснабжение и чрезвычайно развитая лимфатическая сеть способствуют быстрому распространению рака вульвы и метастазированию.

Преимущественный путь метастазирования при раке вульвы — лимфогенный, гематогенное распространение представляет собой большую редкость.

Регионарными ЛУ первого порядка являются поверхностные и глубокие пахово-бедренные ЛУ, второго порядка — глубокие тазовые. Возможен ретроградный путь метастазирования.

Клинические признаки и симптомы

Симптомы рака вульвы в начале заболевания бывают скудными (жжение, зуд, бели, возможны дизурические явления).

Позже появляются боли, кровянистое, гнойное отделяемое, затруднение мочеиспускания. Опухоль вульвы чаще всего локализуется на больших половых губах, реже на малых, в области клитора и на задней спайке губ, макроскопически может быть экзофитной (узловатой или папиллярной) или эндофитной (язвенной или инфильтративной).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика рака вульвы основывается на данных:

- гинекологического осмотра;
- вульвоскопии с помощью кольпоскопа;
- цитологического изучения мазков-отпечатков или соскоба с поверхности подозрительного участка;
- гистологического исследования биоптата.

Для определения состояния паховых и бедренных ЛУ используют пальпацию, УЗИ и пункционную биопсию.

По строению встречают:

- преимущественно плоскоклеточные формы рака (ороговевающий и неороговевающий);
- реже — железистый;
- крайне редко — базально-клеточный.

Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить дифференциальную диагностику рака вульвы с папилломами (экзофитная форма), язвами при мягком шанкре, туберкулезе и сифилисе (эндофитная форма).

Клинические рекомендации

Общепризнанными являются хирургический, комбинированный и лучевой методы лечения. Химиотерапия применяется не часто.

Для системной химиотерапии рака вульвы могут быть использованы все рекомендации по моно- и полихимиотерапии рака шейки матки.

В лечении больных раком вульвы ведущим методом лечения является **хирургический**.

Комбинированный метод используется в 2 вариантах:

- хирургическое вмешательство с последующей лучевой терапией;
- предоперационное облучение с последующей операцией.

Для пациенток, у которых вульвэктомия невозможна из-за сопутствующих заболеваний или распространения опухолевого процесса, **лучевая терапия** может оказаться единственным методом лечения, повышающим выживаемость.

Преинвазивная карцинома вульвы

До последнего времени было принято считать, что использование химиопрепаратов у больных раком вульвы нецелесообразно из-за малой чувствительности клеток плоскоклеточного рака к их воздействию. Однако клиническая практика свидетельствует о возможности применения химиопрепаратов для лечения этой патологии.

Так, при преинвазивной карциноме вульвы использование фторурациловой мази может привести к излечению:

Фторурацил, 5% мазь, нанести на пораженный участок 5 г на ночь, 5 сут, повторные курсы каждые 6—12 нед.

Рак вульвы III стадии

Применяются следующие комбинации ЛС в качестве **неоадъювантной химиотерапии при раке вульвы III стадии**.

Схема 1:

Блеомицин в/м 10 мг/м² 2 р/нед, 2—3 нед

\+

Метотрексат внутрь 10 мг/м² 2 р/нед, 2—3 нед.

Курсы повторяют через 3 недели, проводят 4 курса.

Схема 2:

Митомицин в/в капельно 10 мг/м² в 1-е сут

\+

Фторурацил в/в в виде 24-часовой инфузии, спустя 30 мин после введения митомицина, 1 г/м², 3 сут.

Системная химиотерапия производными платины или фторурацилом способствует улучшению результатов лечения больных раком вульвы III стадии в комбинации с операцией и облучением.

Схема 3:

Цисплатин в/в капельно 100 мг/м² в 1-е сут

\+

Фторурацил в/в в виде 24-часовой инфузии 1 г/м², 5 сут.

Курс повторяют через 3 недели. Число курсов зависит от эффективности проводимой терапии.

Эта комбинированная химиотерапия вызывает полную регрессию опухоли у 53—89% первично неоперабельных больных.

Рак вульвы IV стадии

Химиотерапия может быть рекомендована и для лечения больных раком вульвы IV стадии в качестве одного из компонентов лечебного воздействия. У таких пациенток также целесообразно использовать схему 3.

Рецидив рака вульвы

При рецидиве рака вульвы также иногда применяют комбинированное воздействие, включающее химиотерапию (схема 3), облучение, операцию, хотя эффективность лечения незначительна.

Оценка эффективности лечения

Критерием эффективности химиотерапии является полное исчезновение или значительное уменьшение размеров опухоли, что позволяет выполнить радикальную хирургическую операцию.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Использование **препаратов платины** вызывает тошноту, рвоту, нефрит, лейкопению, тромбоцитопению, снижение слуха, полиневриты, дерматиты.

Применение **фторурацила** может вызвать побочные явления в виде стоматита, диареи, лейкопении, тромбоцитопении, анемии.

Прогноз

Пятилетняя выживаемость больных раком вульвы I и II стадий составляет 90%.

При наличии метастазов в регионарных ЛУ пятилетняя выживаемость, по сводным данным, составляет 18,3%.

Литература

1. *Ашрафян Л.А., Харченко Н.В. Рак вульвы и его возможные предшественники. В кн.: Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. Под ред. В.Н. Прилепской. М., 1999; 340—360.*
2. *Бохман Я.В., Койро М.А., Таджибаева Ю. Злокачественные опухоли вульвы. Ташкент, 1986.*
3. *Гилязутдинова З.Ш., Михайлов М.К. Онкогинекология: Руководство для врачей. М.: Медпресс, 2000.*
4. *Кузнецов В.В., Мехтиев В.Н., Коржевская Е.В. и др. Рак вульвы: факторы прогноза, лечение. Современная онкология, 2000; 2: 37—39.*
5. *Ivanov S. Current vulvar cancer treatment in Bulgaria. Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2002; 2: 161—162.*
6. *Kouvaris J.R., Kouloulias V.E., Loghis C.D., et al. Minor prognostic factor in squamous cell vulvar carcinoma. Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2001; 4: 305—308.*

Рак маточной трубы

Указатель описаний ЛС

Блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов
Дифенгидрамин

Блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов
Циметидин

ГКС
Дексаметазон

Противоопухолевые ЛС
Карбоплатин
Паклитаксел
Циклофосфамид
Цисплатин

Эпидемиология

Рак маточной трубы — редкое заболевание, его частота среди онкогинекологических заболеваний варьирует от 0,11 до 1,18%.

Средний возраст больных раком маточной трубы составляет 57 лет.

Частота выявления рака маточной трубы в различных стационарах зависит от:
- целевой направленности деятельности учреждения;
- качества работы патологоанатомической службы;
- частоты поступления пациенток с запущенными стадиями заболевания, при которых выявить первичный очаг опухоли не представляется возможным.

Классификация

В настоящее время во всем мире общепринята клиническая классификация стадий рака маточной трубы TNM и классификация FIGO, основанная на данных оперативного вмешательства (**табл. 56.2**).

Этиология и патогенез

В настоящее время считается, что воспалительные заболевания придатков матки играют немаловажную роль в возникновении рака маточной трубы. Нельзя исключить, что застой содержимого маточной трубы, обусловленный ее непроходимостью, является одной из причин возникновения злокачественной опухоли этой локализации.

В последние годы выявлена более высокая частота рака маточной трубы у женщин, длительно принимающих тамоксифен по поводу рака молочной железы.

Нельзя полностью исключить и влияние генетических факторов.

Опухоль обычно локализуется в ампуле маточной трубы. По мере роста опухоли труба растягивается, приобретая ретортообразную форму, в ней возникают некрозы, кровоизлияния, возможны разрывы растянутой стенки маточной трубы. Нарушается проходимость маточной трубы, возникают перифокальное воспаление и спайки с окружающими органами и тка-

Таблица 56.2. Классификация рака маточной трубы по системе TNM и FIGO

TNM	FIGO	Объем поражения
TX		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0		Первичная опухоль не определяется
Tis	0	Преинвазивная карцинома (carcinoma *in situ*)
T1	I	Опухоль ограничена маточной трубой (трубами)
T1a	IA	Опухоль ограничена одной трубой без прорастания серозной оболочки, асцита нет
T1b	IB	Опухоль ограничена двумя трубами, без прорастания серозной оболочки, асцита нет
T1c	IC	Опухоль ограничена одной или двумя трубами, прорастает серозную оболочку/опухолевые клетки в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости
T2	II	Опухоль вовлекает одну или обе трубы и распространяется на тазовые органы
T2a	IIA	Распространение и/или метастазы в матку и/или яичники
T2b	IIB	Распространение на другие структуры таза
T2c	IIC	Распространение на стенки таза (IIa или IIb) с наличием опухолевых клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости
T3	III	Опухоль поражает одну или обе маточные трубы с имплантацией по брюшине вне таза и/или метастазами в регионарных ЛУ
T3a	IIIA	Микроскопические метастазы по брюшине за пределами таза
T3b	IIIB	Макроскопические метастазы по брюшине до 2 см в наибольшем измерении
T3c и/или N1	IIIC	Метастазы по брюшине более 2 см в наибольшем измерении и/или метастазы в регионарных ЛУ
M1	IV	Отдаленные метастазы (исключая метастазы по брюшине)
NX		Недостаточно данных для оценки состояния регионарных ЛУ
N0		Нет признаков поражения метастазами регионарных ЛУ
N1		Метастазы в регионарных ЛУ
MX		Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов
M0		Нет признаков отдаленных метастазов

нями (маткой, сальником, петлями кишечника).

Пути метастазирования при раке маточной трубы:

- лимфогенный (к регионарным ЛУ относятся общие, внутренние и наружные подвздошные, запирательные, боковые крестцовые, парааортальные и паховые);
- имплантационный (матка, яичники, брюшина).

Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина на ранних стадиях заболевания скудная.

По мере прогрессирования опухолевого процесса появляются **выделения** из половых путей, которые вначале имеют водянистый характер, затем становятся сукровичными, гнойно-кровянистыми.

Боли внизу живота возникают при нарушении оттока содержимого и растяжении маточной трубы.

Нарушение общего состояния, повышение температуры тела и признаки интоксикации наблюдаются при далеко зашедшем процессе.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

До операции правильный диагноз рака маточной трубы устанавливают редко.

Этот диагноз может быть установлен с помощью УЗИ, компьютерной томографии, лапароскопии, морфологического изучения выделений из половых путей, при котором выявляются раковые клетки. При этом большое значение имеет результат цитологического анализа аспирата из полости матки.

Отрицательный результат соскоба из полости матки при наличии раковых клеток в аспирате позволяет исключить рак эндометрия и с большой вероятностью предполагать рак маточных труб.

Дифференциальный диагноз

Рак маточной трубы следует дифференцировать от новообразований яичников, послевоспалительных изменений маточных труб с образованием сактосальпинкса, а также неразвивающейся трубной беременности.

Клинические рекомендации

Оперативное лечение

Главная роль в лечении больных раком маточной трубы отводится хирургическому вмешательству.

Особенности оперативного вмешательства:

- достаточная длина разреза для полноценного обследования брюшной полости;
- интраоперационное получение смыва из брюшной полости или забор асцитической жидкости с последующим срочным цитологическим исследованием.

Тактика лечения зависит от стадии заболевания:

- **0 стадия** — экстирпация матки с придатками, иссечение большого сальника;
- **IA, IB стадии** — экстирпация матки с придатками, иссечение большого сальника, выборочная тазовая или парааортальная лимфаденэктомия;
- **IC стадия** — экстирпация матки с придатками, иссечение большого сальника, выборочная тазовая или парааортальная лимфаденэктомия;
- **II—IV стадии** — экстирпация матки с придатками, иссечение большого сальника, выборочная тазовая или парааортальная лимфаденэктомия, при невозможности радикальной операции — циторедуктивная операция (удаление максимально возможного объема опухолевых тканей), возможна лучевая терапия.

Химиотерапия

В комбинированной терапии рака маточной трубы любых стадий широко применяются противоопухолевые ЛС по следующим схемам:

Паклитаксел[1] *в/в в виде 3-часовой инфузии 135—175 мг/м², однократно*

\+

(после завершения курса)

Карбоплатин в/в капельно AUC 5—6, однократно ***или***

Цисплатин в/в капельно 75 мг/м², однократно

(повторные курсы каждые 3—4 недели, всего 6 курсов)

или

Циклофосфамид в/в капельно 600—750 мг/м², однократно

\+

---

[1] В качестве премедикации назначают:

Дексаметазон внутрь 20 мг за 12 и 6 ч до инфузии

\+

Дифенгидрамин в/в 50 мг за 30—60 мин до инфузии

\+

Циметидин в/в 300 мг за 30—60 мин до инфузии.

Цисплатин в/в капельно 100 мг/м², однократно или 20 мг/м² 1 р/сут, 5 сут
(повторные курсы каждые 3—4 нед).

Оценка эффективности лечения

Для оценки непосредственного лечебного действия разработаны единые критерии объективного и субъективного эффекта.

Комитетом экспертов ВОЗ рекомендованы **4 градации объективного эффекта при опухолевых заболеваниях**:
- полная регрессия — исчезновение всех поражений;
- частичная регрессия — уменьшение размеров всех или отдельных опухолей на 50% и более в отсутствие прогрессирования других очагов;
- стабилизация (без изменений) — уменьшение размеров всех или отдельных опухолей менее чем на 50% в отсутствие новых поражений или увеличение размеров всех или отдельных опухолей менее чем на 25%;
- прогрессирование — увеличение размеров одной или нескольких опухолей на 25% и более или появление новых поражений.

Субъективный эффект оценивается по изменению статуса, уменьшению или исчезновению болей и изменению массы тела.

Осложнения и побочные эффекты лечения

См. подглаву «Рак яичников».

Ошибки и необоснованные назначения

Вопрос о необходимости проведения лучевой терапии при раке маточной трубы в настоящее время однозначно не решен.

Прогноз

Результаты лечения больных раком маточной трубы зависят от:
- стадии процесса;
- морфологических особенностей опухоли;
- остаточного ее объема после оперативного вмешательства.

Средняя пятилетняя выживаемость пациенток в отсутствие опухолевых клеток в смывах составляет 67%, а при их наличии — 20%:
- при I стадии варьирует от 60 до 100%;
- при II стадии — от 20 до 60%;
- при III стадии — от 7 до 20%;
- при IV стадии приближается к нулю.

Литература

1. *Gemignani M.L., Hensley M.L., Cohen R., et al. Paclitaxel-based chemotherapy in carcinoma of the fallopian tube. Gynecol. Oncol. 2001; 80 (1): 16—20.*
2. *Onda T., Kamura T., Ishizuka N., et al. Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy followed by interval cytoreductive surgery for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0206. Jpn. J. Clin. Oncol. 2004; 34 (1): 43—45.*
3. *Rose P.G., Fusco N., Fluellen L., Rodriguez M. Tolerance of twenty-four hour paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in ovarian, peritoneal and fallopian tube arcinoma. Int. J. Gynecol. Cancer. 1999; 9 (6): 448—451.*
4. *Schneider C., Wight E., Perucchini D., Haller U., Fink D. Primary carcinoma of the fallopian tube. A report of 19 cases with literature review. Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2000; 21 (6): 578—582.*
5. *Verschraegen C.F., Kudelka A.P., Hu W., et al. A phase II study of intravenous exatecan mesylate (DX-8951f) administered daily for 5 days every 3 weeks to patients with advanced ovarian, tubal or peritoneal cancer resistant to platinum, taxane and topotecan. Cancer. Chemother. Pharmacol. 2004; 53 (1): 1—7.*

Рак тела матки

Указатель описаний ЛС

Гемцитабин
Гестонорона капроат
Доксорубицин
Мегестрол
Медроксипрогестерон
Фторурацил
Циклофосфамид
Цисплатин
Эпирубицин

Эпидемиология

В экономически развитых странах в последние годы отмечается значительное повышение частоты рака тела матки. Это заболевание составляет 13% всех злокачественных новообразований у женщин и выявляется у женщин преимущественно в возрасте 55—60 лет.

К **факторам, повышающим риск** его возникновения, относятся:

- гормональный дисбаланс (ановуляция, гиперэстрогения, гормонально-активные опухоли яичников);
- заболевания, связанные с нарушением обмена веществ (ожирение, сахарный диабет, диэнцефальный синдром);
- отсутствие или малое количество родов;
- отсутствие половой жизни;
- диета с повышенным содержанием жиров;
- ЗГТ чистыми эстрогенами;
- низкая физическая активность;
- длительное лечение тамоксифеном.

Классификация

Наиболее широко применяется клиническая классификация рака тела матки по критериям TNM и стадиям опухолевого процесса FIGO **(табл. 56.3)**.

Этиология и патогенез

Рак тела матки относится к гормонозависимым опухолям, что подтверждается результатами многочисленных экспериментальных и клинических исследований, которые показали, что данная форма новообразования часто возникает на фоне эндокринных и обменных нарушений.

Среди пациенток, страдающих раком тела матки, отмечается высокий процент небеременевших, нерожавших и не живших половой жизнью женщин. Нередко у них развиваются миома матки и феминизирующие опухоли яичников.

Рак тела матки чаще локализуется в области ее дна, реже — в области перешейка. Рост опухоли бывает экзофитным, эндофитным и смешанным. Опухоль распространяется главным образом по лимфа-

Таблица 56.3. Клиническая классификация рака тела матки по критериям TNM и стадиям FIGO

TNM	FIGO	Объем поражения
TX		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0		Первичная опухоль не определяется
Tis	0	Преинвазивная карцинома (carcinoma *in situ*)
T1	I	Опухоль ограничена телом матки
T1a	IA	Опухоль ограничена эндометрием
T1b	IB	Опухоль распространяется не менее чем на половину толщины миометрия
T1c	IC	Опухоль распространяется больше чем на половину толщины миометрия
T2	II	Опухоль распространяется на шейку, но не выходит за пределы матки
T2a	IIA	Вовлечены только эндоцервикальные железы
T2b	IIB	Инвазия в строму шейки
T3 и/или N1	III	Местное и/или регионарное распространение опухоли
T3a	IIIA	Опухоль прорастает в серозную оболочку матки и/или в придатки матки (прямое распространение или метастазы), и/или раковые клетки в асците или промывных водах
T3b	IIIB	Опухоль распространяется на влагалище (прямое распространение или метастазы)
N1	IIIC	Метастазы в тазовые и/или парааортальные ЛУ
T4	IVA	Опухоль распространяется на слизистую оболочку мочевого пузыря и/или толстой кишки[1]
M1	IVB	Отдаленные метастазы, включая метастазы в забрюшинные ЛУ (исключая метастазы во влагалище, тазовую брюшину и придатки матки, парааортальные и паховые ЛУ)
NX		Недостаточно данных для оценки состояния регионарных ЛУ
N0		Нет признаков поражения метастазами регионарных ЛУ
MX		Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов
M0		Нет признаков отдаленных метастазов

[1] Наличие буллезного отека недостаточно для отнесения опухоли к T4.

тическим путям, реже — гематогенно и имплантационно.

Метастазы чаще возникают в подвздошных и парааортальных ЛУ. Поражение подвздошных ЛУ происходит преимущественно при раке, расположенном в области перешейка с переходом на цервикальный канал. При расположении опухоли в области дна матки распространение процесса чаще идет лимфогенно в поясничные ЛУ.

Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина рака тела матки характеризуется следующими симптомами:

- меноррагиями;
- маточными кровотечениями в межменструальном периоде и в постменопаузе;
- обильными водянистыми белями;
- схваткообразными болями внизу живота.

При опухолевом прорастании в смежные органы появляются симптомы нарушения их функции.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика рака тела матки базируется на данных анамнеза, бимануального гинекологического исследования, гистероскопии, УЗИ, цитологического и гистологического изучения аспирата из полости матки и материала, полученного при раздельном диагностическом выскабливании шеечного канала и тела матки.

Величина опухоли, а также состояние ЛУ определяются с помощью УЗИ, компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

Макроскопически рак тела матки представляет собой опухолевые разрастания в полости матки с разной глубиной инвазии, в виде крошащихся белесоватых масс диффузной или узловой формы.

Микроскопически рак эндометрия бывает железистый (аденокарцинома), железисто-плоскоклеточный, редко плоскоклеточный, еще реже мелкоклеточный рак.

Дифференциальный диагноз

При подозрении на рак тела матки необходимо проводить дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями:

- полипом эндометрия;
- гиперплазией эндометрия;
- подслизистой миомой матки.

Клинические рекомендации

Оперативное лечение

Основным методом лечения больных раком тела матки является простая или расширенная экстирпация матки с придатками, в качестве дополнительного пред- или послеоперационного воздействия при высоком риске рецидива заболевания применяют лучевую терапию.

К факторам риска возникновения рецидива заболевания относятся:

- распространенная стадия заболевания (выше II стадии);
- глубокая инвазия опухоли в миометрий (более 0,5 см);
- большие размеры опухоли, локализация опухоли в нижнем отделе матки.

Химиотерапия

Из-за низкой эффективности химиотерапии при раке тела матки стандартных схем ее проведения не существует.

Монохимиотерапия:

Гемцитабин в/в капельно в течение 30 мин по 1250 мг/м² на 1-е, 8-е и 15-е сут, повторные курсы проводятся с недельным перерывом **или**

Доксорубицин в/в капельно 60 мг/м² 1 раз в 3 нед, 4—6 курсов **или**

Цисплатин в/в капельно 100 мг/м² 1 раз в 3 нед, 4—6 курсов **или**

Эпирубицин в/в капельно 75—100 мг/м² 1 раз в 3 нед, 4—6 курсов.

Полихимиотерапия (число курсов определяется строго индивидуально):

Доксорубицин в/в капельно 50 мг/м² 1 раз в 4 нед

\+

Циклофосфамид в/в капельно 500 мг/м² 1 раз в 4 нед

\+

Фторурацил в/в капельно 500 мг/м² 1 раз в 4 нед **или**

Цисплатин в/в капельно 50 мг/м² 1 раз в 4 нед

или

Доксорубицин в/в капельно 30 мг/м² на 1-е и 8-е сут

\+

Фторурацил в/в капельно 400 мг/м² на 1-е и 8-е сут

\+

Циклофосфамид в/в капельно 400 мг/м² на 1-е и 8-е сут

(курсы повторяют каждые 4 недели)

или

Доксорубицин в/в капельно 50 мг/м² 1 раз в 3 нед

\+

\+
Цисплатин в/в капельно 100 мг/м²
1 раз в 3 нед

(курсы повторяют каждые 3 недели).

Гормонотерапия

Применение гормональных ЛС для предупреждения рецидивов и метастазов рака эндометрия, по мнению большинства исследователей, весьма дискутабельно.

При генерализованном раке тела матки:

Гестонорона капроат в/м 200 мг 1 р/нед, длительно **или**
Мегестрол внутрь 160—320 мг/сут длительно (не менее 2 мес) **или**
Медроксипрогестерон внутрь 200—800 мг/сут не менее 8—10 нед, затем внутрь 200—800 мг 2 р/нед, длительно или в/м 500—1500 мг/сут, 28—30 сут, затем в/м 500—1500 мг/сут 2 р/нед, длительно.

Оценка эффективности лечения

Эффективность химиотерапевтического воздействия оценивают по:

- степени уменьшения размеров первичной или рецидивной опухоли;
- исчезновению или уменьшению размеров метастазов.

Основным критерием эффективности является устранение или уменьшение клинических проявлений заболевания и его метастазов, а также увеличение продолжительности жизни пациенток.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты лечения связаны с токсическим воздействием каждого из применяемых ЛС.

Ошибки и необоснованные назначения

Проведение адъювантной гормональной терапии при раке тела матки существенно не влияет на частоту развития рецидивов и метастазов.

Прогноз

Пятилетняя выживаемость при I стадии рака тела матки составляет 70—94%, при II стадии — 47—83%, при III стадии — 10—43%.

Отдаленная эффективность комбинированного лечения при всех стадиях опухоли составляет 54—90%, лучевой терапии — 15—50%.

Низкая степень дифференцировки опухоли при раке тела матки относится к неблагоприятным прогностическим факторам.

Литература

1. *Баринов В.В., Кушлинский Н.Е., Жорданиа К.И. и др. Результаты хирургического, комбинированного и комплексного лечения больных раком тела матки. Вопр. онкол., 1998; 5: 533—536.*
2. *Greven K., Winter K., Underhill K., et al. Preliminary analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative radiotherapy combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy after surgery for patients with high-risk endometrial cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2004; 59 (1): 168—173.*
3. *Hanf V., Gunthert A.R., Emons G. Endometrial cancer. Onkologie 2003; 26 (5): 429—436.*
4. *Markman M., Fowler J. Activity of weekly paclitaxel in patients with advanced endometrial cancer previously treated with both a platinum agent and paclitaxel. Gynecol. Oncol. 2004; 92 (1): 180—182.*
5. *Mueck A.O., Seeger H. Hormone therapy after endometrialcancer. Arzneimittelforschung 2004; 54 (1): 1—8.*
6. *Smith J.A., Brown J., Martin M.C., et al. An in vitro study of the inhibitory activity of gemcitabine and platinum agents in human endometrial carcinoma cell lines. Gynecol. Oncol. 2004; 92 (1): 314—319.*

Рак шейки матки

Указатель описаний ЛС

Блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов
Дифенгидрамин

Блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов
Ранитидин
Циметидин

ГКС
Дексаметазон

Детоксицирующие ЛС
Месна

Противоопухолевые ЛС
Блеомицин
Винкристин
Гемцитабин
Доксорубицин
Доцетаксел
Иринотекан
Ифосфамид
Карбоплатин
Метотрексат
Паклитаксел
Топотекан
Фторурацил
Цисплатин

Эпидемиология

Рак шейки матки — одна из наиболее часто встречающихся опухолей женских половых органов, выявляется в 6% всех новообразований у женщин. Наиболее часто это заболевание диагностируют у женщин в возрасте 48—55 лет.

К **основным факторам риска** развития рака шейки матки относят:

- раннее начало половой жизни;
- частую смену половых партнеров;
- некоторые заболевания, передающиеся половым путем (папилломавирусная инфекция, обусловленная заражением ВПЧ 16 и 18 типов, урогенитальный хламидиоз, генитальный герпес) и нарушающие нормальный биоциноз влагалища;
- курение (активное или пассивное).

Классификация

Международная клиническая классификация рака шейки матки по критерию TNM и стадиям FIGO представлена в **таблице 56.4**.

Этиология и патогенез

В последние годы возникновение рака шейки матки связывают с воздействием ВПЧ преимущественно типов 16 и 18.

Развитию опухолевого поражения шейки предшествуют, как правило, фоновые и предраковые процессы.

К **фоновым процессам** относят:

- эрозию шейки матки;
- лейкоплакию шейки матки;
- полипы шейки матки;
- плоские кондиломы.

Предраковым заболеванием считается дисплазия.

Раковая опухоль может располагаться на влагалищной порции шейки матки или в цервикальном канале.

Различают следующие **формы роста**:

- эндофитный — 52%;
- экзофитный — 32%;
- смешанный — 16%.

Опухоль распространяется по протяжению и путем лимфогенного метастазирования. Гематогенное мета-

Таблица 56.4. Международная клиническая классификация рака шейки матки по критериям TNM и стадиям FIGO

TNM	FIGO	Объем поражения
TX		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0		Первичная опухоль не определяется
Tis	0	Преинвазивная карцинома (carcinoma *in situ*)
T1	I	Рак шейки матки, ограниченный маткой (распространение на тело не учитывается)
T1a	IA	Инвазивная карцинома, диагностируемая только микроскопически
T1a1	IA1	Инвазия в строму не более 3 мм в глубину и 7 мм по горизонтали
T1a2	IA2	Инвазия в строму до 5 мм, горизонтальное распространение до 7 мм[1]
T1b	IB	Клинически видимая опухоль, ограниченная шейкой, или микроскопическая опухоль больше T1a2/IA2
T1b1	IB1	Клинически определяемая опухоль менее 4 см в наибольшем измерении
T1b2	IB2	Клинически определяемая опухоль более 4 см в наибольшем измерении
T2	II	Опухоль шейки с распространением на матку, но без прорастания в стенки таза или в нижней трети влагалища
T2a	IIA	Без инвазии параметрия
T2b	IIB	С инвазией параметрия
T3	III	Рак шейки с распространением на стенку таза и/или с вовлечением нижней трети влагалища и/или гидронефроз или нефункционирующая почка
T3a	IIIA	Опухоль поражает нижнюю треть влагалища, но не распространяется на стенку таза
T3b	IIIB	Опухоль распространяется на стенку таза и/или приводит к гидронефрозу или нефункционирующей почке
T4	IVA	Опухоль распространяется на слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки и/или распространяется за пределы малого таза[2]
M1	IVB	Отдаленные метастазы
NX		Недостаточно данных для оценки состояния регионарных ЛУ
N0		Нет признаков поражения метастазами регионарных ЛУ
N1		Метастазы в регионарных ЛУ
MX		Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов
M0		Нет признаков отдаленных метастазов

[1] Глубина инвазии не может быть более 5 мм от основания эпителия, поверхности или железы, из которых она начинается. Глубина инвазии определяется как распространение опухоли от эпителиально-стромального соединения окружающих поверхностных эпителиальных выступов до наиболее глубокой точки инвазии. Вовлечение венозных или лимфатических сосудов не учитывается.
[2] Наличие буллезного отека недостаточно для классификации опухоли как T4.

стазирование обнаруживается на поздних стадиях рака (во влагалище, кости, печень, кишечник).

Рак шейки матки часто поражает влагалище путем распространения по лимфатическим сосудам и контактно. Тело

матки поражается редко и только по протяжению. Чаще наблюдается распространение процесса на параметральную клетчатку и регионарные ЛУ.

Клинические признаки и симптомы

На ранних стадиях рака шейки матки симптоматика очень скудна.

Позднее появляются следующие симптомы в различном сочетании:
- бели;
- боли;
- кровотечения.

Кровотечения при раке шейки матки бывают в виде мажущих или обильных кровянистых выделений, а также могут возникать в результате незначительной травмы (спринцевание, твердый стул, внутреннее исследование пальцем или зеркалами, половой акт и т.д.).

При отторжении некротических участков вскрываются лимфатические сосуды и щели, что приводит к выделению водянистых или окрашенных кровью **белей**, которые имеют вид мясных помоев, без запаха или зловонных при присоединении инфекции.

Боли при раке шейки матки — поздний симптом, указывающий на вовлечение в опухолевый процесс ЛУ и клетчатки таза с образованием инфильтратов, сдавливающих нервные стволы и сплетения таза. Чаще всего пациенток беспокоят боли в пояснице, внизу живота, в области крестца и прямой кишки. При инфильтрации опухолью стенок таза боли могут появляться в нижних конечностях.

Бели, кровотечения и боли при раке шейки матки отличаются упорством и длительностью. При прорастании опухоли в мочевой пузырь или прямую кишку появляются симптомы, связанные с поражением этих органов:
- нарушения мочеиспускания;
- атония кишечника;
- примесь крови в моче и кале;
- пузырно-влагалищные, пузырно-шеечные и влагалищно-кишечные свищи.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Распознавание рака шейки матки основывается на данных:
- анамнеза;
- осмотра шейки матки с помощью зеркал;
- прямокишечно-влагалищно-брюшностеночного исследования;
- кольпоскопии, цитологического и гистологического изучения материала.

Состояние регионарных ЛУ оценивают с помощью УЗИ, компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

По гистологическому строению чаще всего встречается **плоскоклеточный рак** (более 90%), значительно реже — **аденокарцинома** (менее 10%) и совсем редко — **железисто-плоскоклеточный** и **мелкоклеточный рак**.

Дифференциальный диагноз

При диагностике рака шейки матки следует иметь в виду возможность наличия таких заболеваний, как:
- саркомы шейки матки;
- полипы;
- миома;
- остроконечные кондиломы;
- эндометриоз;
- твердый шанкр и туберкулез.

Диагноз ставят на основании результатов цитологического и гистологического исследований.

Клинические рекомендации

Лечение больных раком шейки матки обычно сочетает хирургическое вмешательство и применение различных способов лучевой терапии.

С начала 70-х гг. XX в. проводится интенсивное изучение возможности внедрения в практику лечения больных раком шейки матки химиотерапии и ее сочетания с лучевым и хирургическим лечением. В результате проведенных исследований установлено, что химио-

препараты усиливают эффективность лучевого воздействия. Кроме того, они уменьшают число клеток, находящихся в фазе покоя, способствуя гибели опухолевых клеток, резистентных к лучевой терапии.

Новым направлением в химиотерапии больных раком шейки матки является ее применение в качестве **неоадъювантной** (до операции и лучевой терапии). Теоретическими предпосылками для этого являются лучшая доставка лекарств сосудами, неповрежденными в результате лучевой терапии и операции; возможность уменьшения размеров опухоли с целью повышения эффективности последующих методов лечения; возможность уничтожения микрометастазов.

Оперативное лечение

Схемы лечения определяются в первую очередь стадией опухолевого процесса:

- IA1 стадия — лечение может быть ограничено только удалением шейки матки (конизация или ампутация);
- IA2 стадия — показана гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией;
- IB1 стадия — необходимо выполнение операции Вертгейма;
- IB2 стадия — предпочтительнее на первом этапе провести предоперационное облучение с последующей расширенной гистерэктомией (операцией Вертгейма);
- IIA стадия — показано предоперационное облучение с последующей операцией Вертгейма;
- IIB стадия — на первом этапе целесообразно провести 2 курса химиотерапии с интервалом 2 недели *(схемы см. ниже)*. Спустя 2 недели начинают курс лучевой терапии, по окончании которой через 2 недели можно выполнить операцию Вертгейма;
- III стадия — показана сочетанная лучевая терапия с предшествующими 2 курсами неоадъювантной полихимиотерапии с интервалом 2 недели *(схемы см. ниже)*;
- IV стадия — может быть предпринята попытка проведения химиотерапии, однако основным лечением является симптоматическое.

В то же время при IB1, IB2, IIA и IIB стадиях вместо операции Вертгейма широко применяется сочетанная лучевая терапия (в отсутствие условий для выполнения операции).

При наличии метастазов в регионарных и поясничных ЛУ после оперативного вмешательства целесообразно проводить повторную лучевую терапию.

В настоящее время комбинированное лечение, включающее химиотерапию и облучение, становится общепринятым стандартным методом терапии пациенток с местнораспространенным раком шейки матки.

Монохимиотерапия

В качестве монохимиотерапии **при IB, IIA, IIB, III стадиях рака шейки матки** используются следующие схемы:

Гемцитабин в/в капельно в течение 30 мин 1 г/м² 1 р/нед, 3 нед, повторные курсы проводятся с недельным перерывом ***или***

Доцетаксел[1] в/в в виде 1-часовой инфузии 100 мг/м² 1 раз в 3 нед, число курсов определяется эффектом применения средства ***или***

Иринотекан в/в в виде 90-минутной инфузии 250—300 мг/м² 1 раз в 3 нед, или в/в капельно 100 мг/м²/нед в 3—4 введения, или 150 мг/м² 1 раз в 2 нед, число курсов определяется индивидуально ***или***

Паклитаксел[2] в/в в виде 3-часовой инфузии 175 мг/м² 1 раз в 3 нед, 2 курса ***или***

---

[1] Для профилактики развития побочных эффектов:

Дексаметазон внутрь 16 мг/сут, 5 сут, начиная за 1 сут до химиотерапии.

[2] В качестве премедикации с целью предупреждения развития реакции гиперчувствительности назначают:

Дексаметазон внутрь 20 мг за 12 и 6 ч до инфузии

\+

Дифенгидрамин в/в 50 мг за 30—60 мин до инфузии

\+

Ранитидин в/в 50 мг за 30—60 мин до инфузии ***или***

Циметидин в/в 300 мг за 30—60 мин до инфузии.

Топотекан в/в капельно 1,5 мг/м^2 1 р/сут, 5 сут, повторные курсы каждые 3 нед **или**
Фторурацил в/в в виде непрерывной инфузии 1 г/м^2/сут, 5 сут, повторный курс через 3 нед **или**
Цисплатин в/в капельно 100—110 мг/м^2 1 раз в 3 нед, или 20 мг/м^2 с 1-го по 5-й день каждые 3 нед, или в виде 4-часовой инфузии 40 мг/м^2 1 р/нед в ходе проведения лучевой терапии, 6 нед.

Полихимиотерапия

В качестве полихимиотерапии используют комбинации следующих ЛС: блеомицина, винкристина, доцетаксела, ифосфамида, метотрексата, фторурацила, цисплатина.

Преимущество применения полихимиотерапии перед монохимиотерапией не доказано, ее эффективность составляет 20—30%:

Карбоплатин в/в капельно 450 мг/м^2 в 1-е сут **или**
Цисплатин в/в капельно 100 мг/м^2 в 1-е сут

\+

Фторурацил в/в в виде непрерывной инфузии 1 г/м^2/сут, 5 сут

или

Доцетаксел[1] в/в 75 мг/м^2 в 1-е сут

\+

Цисплатин в/в капельно 75 мг/м^2 на 5-е сут

(курс повторяют каждые 3—4 недели)

или

Блеомицин в/в в виде непрерывной инфузии 20 мг/сут, 3 сут

\+

Винкристин в/в капельно 1 мг/м^2 в 1-е сут

\+

Цисплатин в/в капельно 60 мг/м^2 в 1-е сут

(эта схема может быть использована в комбинации с сочетанной лучевой терапией)

[1] Для профилактики развития побочных эффектов назначают дексаметазон (схема описана выше).

или

Паклитаксел[1] в/в капельно 135 мг/м^2 в 1-е сут

\+

Цисплатин в/в капельно 60—80 мг/м^2 в 1-е сут

(курс повторяют каждые 3 недели)

или

Блеомицин в/в капельно 15 мг в/в в 1-е сут

\+

Ифосфамид[2] в/в капельно 1 г/м^2 1 р/сут, 5 сут

\+

Цисплатин в/в капельно 50 мг/м^2 в 1-е сут

или

Доксорубицин в/в капельно 50 мг/м^2 в 1-е сут

\+

Метотрексат в/в капельно 40 мг/м^2 в 1-е сут

\+

Цисплатин в/в капельно 50 мг/м^2 в 1-е сут

(курс повторяют через 3—4 нед).

Применение неоадъювантной или адъювантной химиотерапии у больных раком шейки матки до настоящего времени является предметом дискуссий и дальнейшего исследования.

Оценка эффективности лечения

Оценка эффективности химиотерапии у больных раком шейки матки проводится по изменению размеров опухоли и инфильтратов в параметральной клетчатке, а также по степени лечебного патоморфоза опухоли.

Эффективность отдельных противоопухолевых ЛС при лечении больных ра-

[1] Схема премедикации описана выше.

[2] Для предупреждения лекарственного цистита лечение ифосфамидом проводят на фоне в/в ведения месны:

Месна в/в 20—100% от введенной дозы ифосфамида, одновременно, через 4 и 8 ч после введения последнего.

ком шейки матки по схемам монохимиотерапии варьирует от 10 до 40%:

- цисплатин — 20—40%;
- карбоплатин — 28%;
- фторурацил — 20%;
- паклитаксел — 17%;
- доцетаксел — 13%.

Эффективность полихимиотерапии больных раком шейки матки по сводным данным составляет 20—30%.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты лечения зависят от токсического действия применяемых ЛС.

Прогноз

Прогноз при раке шейки матки главным образом зависит от стадии заболевания.

К неблагоприятным прогностическим факторам относятся:

- высокая степень распространения опухолевого процесса;
- двустороннее поражение параметрия;
- наличие метастазов в регионарных и поясничных ЛУ;
- анемия;
- наличие опухоли в крае иссеченного органа.

При IA стадии пятилетняя выживаемость приближается к 100%, при IB стадии составляет 92—98%, при II стадии — 62—84%, при III стадии — 30—72%, при IV стадии — 0—11%.

Литература

1. *Ермакова Н.А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки. Практическая онкология, 2002; 3: 211—219.*
2. *Кузнецов В.В., Морхов К.Ю., Лебедев С.А. и др. Химиолучевое лечение первичного неоперабельного рака шейки матки. Материалы IV Ежегодной российской онкологической конференции. М., 2000; 153—156.*
3. *Химиотерапия опухолевых заболеваний: Краткое руководство. Под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2000.*
4. *Lahousen M., Haas J., Pickel H., et al. Chemotherapy versus radiotherapy versus observation for high-risk cervical carcinoma after radical hysterectomy: A randomized, prospective, multicenter trial. Gynecol. Oncol. 1999; 73 (2): 196—201.*
5. *Lin H., ChangChien C.C., Huang E.Y., et al. The role of radical surgery followed by adjuvant therapy for high-risk early-stage cervical carcinoma patients with pelvic lymph node metastasis. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2000; 93 (1): 85—90.*
6. *Mossa B., Framarino M.L., Napolitano C., et al. Does adjuvant chemotherapy improve the prognosis of cervical carcinoma with lymph-node metastasis? A long-term follow-up. Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2003; XXIV (1): 33—40.*
7. *Napolitano C., Imperato F., Mossa B., et al. The role of neoadjuvant chemotherapy for squamous cell cervical cancer (Ib—IIIb): a long-term randomized trial. Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2003; XXIV (1): 51—59.*

Рак яичников

Указатель описаний ЛС

Алтретамин
Гемцитабин
Доксорубицин
Доцетаксел
Иринотекан
Карбоплатин
Мелфалан
Митомицин
Оксалиплатин
Паклитаксел
Тамоксифен
Топотекан
Циклофосфамид
Цисплатин
Этопозид

Эпидемиология

Рак яичников составляет 4—6% всех злокачественных опухолей у женщин, занимая 7-е место по частоте среди всех онкологических заболеваний и 3-е место среди онкогинекологических.

В большинстве экономически развитых странах мира показатели смертности от рака яичников являются наиболее высокими среди всех показателей смертности от злокачественных гинекологических опухолей, что связано с поздней диагностикой заболевания.

По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируются более 160 000 новых случаев рака яичников и более 100 000 женщин умирают от злокачественных опухолей этого органа.

В России ежегодно рак яичников выявляется более чем у 11 000 женщин. За последние 10 лет произошел прирост заболеваемости на 8,5%.

Факторы риска возникновения злокачественных новообразований яичников:

- отсутствие беременностей и родов;
- нерациональная заместительная гормональная терапия;
- применение гормональных ЛС в гинекологии;
- наследственная предрасположенность.

Классификация

По гистологическому строению выделяют следующие эпителиальные опухоли яичников (в скобках указана распространенность): **эпителиальные** и **вторичные (метастатические) опухоли**.

Эпителиальные опухоли подразделяются на:

- серозные (60—72%):
  - — доброкачественные;
  - — пограничные (потенциально низкой степени злокачественности);
  - — злокачественные;
- муцинозные (8—10%):
  - — доброкачественные;
  - — пограничные (потенциально низкой степени злокачественности);
  - — злокачественные;
- эндометриоидные (10—12%):
  - — доброкачественные;
  - — пограничные (потенциально низкой степени злокачественности);

— злокачественные;
- светлоклеточные (мезонефроидные) (2—4%):
  — доброкачественные;
  — пограничные (потенциально низкой степени злокачественности);
  — злокачественные;
- опухоли Бреннера (0,5—1,5%):
  — доброкачественные;
  — пограничные (потенциально низкой степени злокачественности);
  — злокачественные;
- смешанные эпителиальные опухоли:
  — доброкачественные;
  — пограничные (потенциально низкой степени злокачественности);
  — злокачественные;
- недифференцированная карцинома (0,5—1%);
- неклассифицируемые эпителиальные опухоли.

Общепринятая классификация стадий рака яичника отражена в **таблице 56.5**.

Метастазы в капсулу печени классифицируются как T3/III стадия, метастазы в паренхиме печени — как M1/IV стадия, выявление опухолевых клеток в плевральной жидкости — как M1/IV стадия.

Этиология и патогенез

Этиология и патогенез рака яичников изучены недостаточно. Согласно теории непрерывной овуляции, зародышевый эпителий яичников не выдерживает многолетнего постоянного функционирования без физиологического отдыха, что приводит к возникновению опухоли. В эту теорию хорошо вписывается снижение риска заболевания раком яичников у женщин, имеющих детей с длительным грудным вскармливанием, а также применяющих гормональные контрацептивы.

Представляет интерес дисгормональная теория, согласно которой постоянная гиперстимуляция клеток яичников гонадотропными гормонами гипофиза приводит к их повреждению и озлокачествлению.

В последние годы интерес исследователей привлекают семейные случаи рака яичника. В настоящее время его причиной считается мутация генов BRCA1 и BRCA2. У носителей этих генов повышен риск заболевания (до 60%). Возможность развития рака яичников у женщин, матери или сестры которых страдали этим заболеванием, увеличивается на 5—7%.

Распространение рака яичников чаще идет по протяжению, путем имплантации по париетальной брюшине малого таза и за его пределами с поражением большого сальника.

Метастазирование идет по основным лимфатическим сосудам яичников в забрюшинные ЛУ и затем в главный лимфатический проток — грудной проток. Таким образом, в процесс вовлекаются верхние отделы брюшной полости, плевральная полость, надключичные и шейные ЛУ. Могут также поражаться паховые ЛУ и ЛУ малого таза.

Гематогенным путем происходит метастазирование в отдаленные органы.

Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления опухолевого процесса зависят от степени его распространения. На ранних стадиях общее состояние пациенток обычно не изменяется. Иногда появляется слабость, периодически возникают боли в животе без определенной локализации. Тошнота, рвота, ощущение распирания в верхнем отделе живота и тяжесть внизу живота иногда могут быть первыми симптомами заболевания.

По мере роста опухоли боли приобретают постоянный характер, локализуются в нижнем отделе живота, подвздошных областях и пояснице. Возможны дизурические явления, нарушения функции ЖКТ. При прогрессировании опухолевого процесса отмечается резкое увеличение живота в объеме за счет роста опухоли и появления асцита, а также одышка, субфебрильная температура. При вовлечении в опухолевый процесс маточных труб и матки могут появиться кровяные выделения из половых путей.

Таблица 56.5. Классификация рака яичников по критериям TNM и стадиям FIGO (1997)

TNM	FIGO	Объем поражения
TX		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0		Первичная опухоль не определяется
T1	I	Опухоль ограничена яичниками
T1a	IA	Опухоль ограничена одним яичником, капсула не поражена, нет опухолевого разрастания на поверхности яичника, нет опухолевых клеток в асците и смыве из брюшной полости
T1b	IB	Опухоль ограничена двумя яичниками, капсула не поражена, нет опухолевого разрастания на поверхности яичника, нет опухолевых клеток в асците и в смыве из брюшной полости
T1c	IC	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками, сопровождается разрывом капсулы, наличием опухолевого разрастания на поверхности яичника, наличием злокачественных клеток в асцитической жидкости или в смыве из брюшной полости
T2	II	Опухоль поражает один или два яичника с распространением на таз
T2a	IIA	Распространение и/или метастазирование в матку и/или в одну или обе трубы, нет опухолевых клеток в асците или в смыве из брюшной полости
T2b	IIB	Распространение на другие ткани таза, нет опухолевых клеток в асците или в смыве из брюшной полости
T2c	IIC	Опухоль распространяется на таз, есть опухолевые клетки в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости
T3 и/или N1	III	Опухоль поражает один или оба яичника с микроскопически подтвержденными внутрибрюшинными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарных ЛУ
T3a	IIIA	Микроскопически подтвержденные внутрибрюшинные метастазы за пределами таза
T3b	IIIB	Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза, менее 2 см в наибольшем измерении
T3c и/или N1	IIIC	Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза, более 2 см в наибольшем измерении и/или метастазы в регионарных ЛУ
M1	IV	Отдаленные метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы)
NX		Недостаточно данных для оценки состояния регионарных ЛУ
N0		Нет признаков поражения метастазами регионарных ЛУ
N1		Метастазы в регионарных ЛУ
MX		Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов
M0		Нет признаков отдаленных метастазов

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для распознавания заболевания помимо традиционного физикального и гинекологического исследований используют:

- УЗИ с цветным допплеровским картированием;
- компьютерную томографию (КТ);

- магнитно-резонансную томографию (МРТ);
- диагностическую лапароскопию.

К **диагностической лапаротомии** следует прибегать только при исчерпании возможностей всех других методов обследования. Диагноз уточняют после проведения гистологического и цитологического исследований. В последнее время широко применяют также определение **опухолевых маркеров** (СА-125 и др.).

Степень распространения опухоли определяют на основании данных клинического обследования, результатов оперативного вмешательства и гистологического изучения биоптатов, полученных во время операции из различных участков брюшной полости. Правильное определение стадии опухолевого процесса дает возможность выбрать оптимальную тактику лечения и улучшить его результаты.

Однако при определении степени распространения опухолевого процесса возможны значительные трудности, особенно при начальных стадиях заболевания. Так, у 28% пациенток с предполагаемой до операции I стадией заболевания и у 43% с предполагаемой II стадией после операции нередко выявляются более поздние стадии процесса.

При целенаправленном обследовании почти у 30% пациенток со злокачественными опухолями яичников I—II стадии выявляются метастазы в забрюшинных ЛУ различных локализаций.

Следует отметить, что обнаружить метастазы в забрюшинных ЛУ бывает достаточно трудно. Пораженные ЛУ могут оставаться неувеличенными, сохранять плотноэластическую консистенцию и относительно свободно смещаться.

Таким образом, несмотря на проведение операции, казалось бы, в полном объеме, у пациенток с предполагаемыми ранними стадиями заболевания отмечается достаточно высокий процент рецидивов — до 23%.

Существуют следующие **критерии оценки риска рецидивирования рака яичника.**

Низкий риск рецидивирования:

- степень дифференцировки G1 и G2 (высокая и умеренная);
- капсула яичника интактна;
- отсутствие опухоли на наружной поверхности яичника;
- отрицательный цитологический результат в биоптатах с брюшины;
- асцит отсутствует.

Высокий риск рецидивирования:

- степень дифференцировки G3 (низкая);
- капсула вовлечена в опухолевый процесс;
- наличие опухоли на наружной поверхности яичника;
- положительный цитологический результат в биоптатах с брюшины;
- асцит имеется.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику рака яичников необходимо проводить с доброкачественными новообразованиями и следующими опухолевидными процессами:

- лютеомой беременности;
- гиперплазией стромы яичника и гипертекозом;
- массивным отеком яичника;
- единичной фолликулярной кистой и кистой желтого тела;
- множественными фолликулярными кистами (поликистозные яичники);
- множественными лютеинизированными фолликулярными кистами и/или желтыми телами;
- эндометриоидными кистами яичника;
- поверхностными эпителиальными кистами-включениями;
- простыми кистами;
- воспалительными процессами;
- параовариальными кистами.

Клинические рекомендации

При лечении больных злокачественными новообразованиями яичников находят применение все основные методы лечения:

- хирургический;
- лучевой;

25–1702

- химиотерапия;
- иммунотерапия.

Выбор варианта комбинированного лечения больных раком яичников зависит от выявленных клинико-морфологических факторов заболевания.

Оперативное лечение

Оперативное лечение больных раком яичников за последнее десятилетие претерпело значительные изменения. В настоящее время выработаны показания как к органосохраняющим, так и к расширенным операциям.

Для выполнения последних должны соблюдаться 2 условия:

- наличие метастазов в забрюшинных ЛУ, что определяется при УЗИ, КТ, МРТ;
- отсутствие видимой опухоли в брюшной полости после операции стандартного объема.

При расширенной операции удаляют тазовые, парааортальные, а при необходимости и паховые ЛУ. Частота поражения удаленных ЛУ достигает 78%, что свидетельствует о целесообразности выполнения хотя бы селективной лимфаденэктомии при наличии увеличенных ЛУ.

Стандартным объемом операций **при раке яичников I стадии** является экстирпация матки с придатками и удаление большого сальника из срединного лапаротомного доступа. При этом производят обследование брюшной полости со взятием материала для цитологического исследования при наличии выпота или смывов с органов брюшной полости. При наличии подозрительных участков брюшины их иссекают для последующего гистологического изучения.

При желании молодых больных с пограничными опухолями или раком яичников IA стадии (серозной, муцинозной или эндомериоидной высокодифференцированной аденокарциномой G1) сохранить репродуктивную функцию допустимо выполнение органосохраняющей операции в объеме одностороннего удаления придатков матки с обязательной биопсией другого яичника со срочным гистологическим исследованием и удаление большого сальника.

От адъювантной химиотерапии можно воздержаться только при IA стадии рака яичников указанных выше типов, высокой степени дифференцировки и диплоидности клеток опухоли. В этих случаях необходимо наблюдать за больной, проводя клиническое, ультразвуковое и иммунологическое (определение уровня онкомаркеров в сыворотке крови) обследования не реже 1 раза в 3 месяца.

Лечение пациенток **с распространенными злокачественными опухолями яичников**, как правило, следует начинать с хирургического вмешательства. При этом стараются максимально удалить опухолевые массы, т.к. это заметно улучшает выживаемость пациенток. Операция заключается в удалении матки с придатками и резекции большого сальника. Во время операции также определяют стадию опухолевого процесса. Обязательно проводят тщательное обследование брюшной полости с биопсией измененных участков брюшины и цитологическим исследованием аспиратов и смывов.

Хирургическое вмешательство играет важнейшую роль при проведении комбинированного лечения больных раком яичников. Как правило, при этом операция имеет характер **циторедуктивного вмешательства**, при котором максимально удаляют первичную опухоль и ее метастазы в брюшной полости. Качество выполненного циторедуктивного вмешательства в значительной мере определяет последующий прогноз.

Радикальность операции оценивают по размерам остаточной опухоли:

- оптимальная циторедуктивная операция — отсутствие измеряемой остаточной опухоли при повышенном уровне CA-125, иногда наличие асцита и плеврита;
- субоптимальная операция — остаточная опухоль не превышает 2 см в наибольшем измерении;
- неоптимальная — остаточная опухоль более 2 см.

Целесообразность выполнения более обширных циторедуктивных операций признается далеко не всеми исследователями, поскольку современная химиотера-

пия является альтернативой хирургическому лечению.

Поскольку больным раком яичников проводятся лишь циторедуктивные операции, то им в дальнейшем показана системная химиотерапия.

При вовлечении в опухолевый процесс других органов брюшной полости иногда приходится прибегать к выполнению **комбинированных операций**.

Показанием к их выполнению является возможность удаления основных масс опухоли при поражении соседних органов. При этом чаще резецируют тонкую или толстую кишку (74%), мочевыводящие пути (15%), удаляют селезенку (5%), резецируют печень (5%).

Нередко (в 65% случаев) удается выполнить резекцию пораженной части кишки вместе с опухолью яичника и полностью восстановить проходимость кишечника с наложением анастомоза.

Увеличение объема хирургического вмешательства за счет удаления метастазов из стенки кишки и из ее брыжейки улучшает функцию ЖКТ, а следовательно, и состояние больной, облегчая в будущем переносимость химиотерапии.

При невозможности выполнения оптимальной первичной циторедуктивной операции может быть проведено отсроченное хирургическое вмешательство после нескольких курсов **неоадъювантной химиотерапии**.

Лучевая терапия

Применение **адъювантной лучевой терапии** при раке яичников является предметом изучения и дискуссий. Показаниями к ее проведению служат остаточная химиорезистентная опухоль, локализующаяся в малом тазу или в забрюшинном пространстве, и сопутствующее поражение ЛУ.

Лучевую терапию планируют с учетом стадии заболевания, локализации и величины опухоли, эффекта от проведенной химиотерапии и общего состояния пациентки.

Облучение проводят с использованием следующих методик:

- открытых полей и квадратов;
- одновременного облучения малого таза и параортальных зон;
- последовательного облучения всего таза;
- облучения одной пораженной опухолью зоны.

Эффективность лучевой терапии зависит от размеров опухоли и дозы облучения. Проведение одновременной химиолучевой терапии оказывается более эффективным, чем их последовательное применение, однако при этом отмечаются выраженные побочные реакции.

Химиотерапия

Адъювантная химиотерапия является неотъемлемой составной частью лечебного процесса для подавляющего большинства пациенток, страдающих раком яичников. Проведение ее следует начинать как можно быстрее — уже на 10—12-е сутки после операции.

Под термином **«первая линия химиотерапии»** понимают применение противоопухолевых ЛС у больных, ранее не получавших химиопрепараты.

Вторая и последующие **линии химиотерапии** используются в отсутствие эффекта от применявшихся ранее схем лечения.

Использование химиотерапии в качестве основного лечебного воздействия для достижения выраженного эффекта называется **индукционной химиотерапией**.

Стандартом **первой линии химиотерапии** при IC—IV стадиях являются следующие схемы, включающие производные платины:

Паклитаксел в/в капельно в виде 3-часовой инфузии 175 мг/м² 1 раз в 3—4 нед, 6—8 циклов

\+

Карбоплатин[1] в/в капельно AUC 5 1 раз в 3—4 нед, 6—8 циклов **или**
Цисплатин в/в капельно 75 мг/м² 1 раз в 3—4 нед, 6—8 циклов

или

Доксорубицин в/в капельно 50 мг/м² 1 раз в 3—4 нед, 6—8 циклов

\+

Циклофосфамид в/в капельно 500 мг/м² 1 раз в 3—4 нед, 6—8 циклов

\+

\+
Цисплатин в/в капельно 50 мг/м² 1 раз в 3—4 нед, 6—8 циклов

или

Карбоплатин[1] в/в капельно AUC 5 1 раз в 3—4 нед, 6—8 циклов ***или***
Цисплатин в/в капельно 75 мг/м² 1 раз в 3—4 нед, 6—8 циклов

\+
Циклофосфамид в/в капельно 750 мг/м² 1 раз в 3—4 нед, 6—8 циклов

или

Карбоплатин[1] в/в капельно AUC 5—7 1 раз в 3—4 нед, 6—8 циклов ***или***
Цисплатин в/в капельно 100 мг/м² 1 раз в 3—4 недели или 50 мг/м² 1 р/нед, 6—8 циклов.

Пожилым пациенткам в качестве адъювантной химиотерапии можно рекомендовать следующую схему:

Мелфалан внутрь 0,2 мг/кг/сут 1 р/сут, в течение 5 сут каждые 28 сут, 6 курсов.

В настоящее время перспективным методом лечения больных раком яичника считается внутрибрюшинное введение паклитаксела (это позволяет создать в брюшной полости концентрацию, превышающую концентрацию в плазме при в/в введении более чем в 100 раз):

Паклитаксел внутрибрюшинно 60 мг/м² 1 р/нед, 3—4 нед.

Внутрибрюшинное введение таксола может быть использовано для проведения химиотерапии у пациенток с оптимально выполненной циторедуктивной операцией в том случае, если размеры остаточных опухолевых образований не превышают 0,5 см, а также в качестве химиотерапии второй линии у больных с минимальными проявлениями болезни после химиотерапии.

Соблюдение оптимальной интенсивности химиотерапии, позволяющей сбалансировать токсичность и эффективность лечения, является важным фактором успешного лечения наряду с правильным выбором лекарственной комбинации. Необоснованное уменьшение числа курсов и/или доз химиопрепаратов, а также увеличение интервалов между курсами неминуемо приведет к ухудшению результатов лечения.

Ретроспективный анализ многочисленных работ показал, что с повышением доз цитостатиков в режимах комбинированной химиотерапии или дозы цисплатина при проведении монотерапии улучшаются непосредственные и отдаленные результаты лечения. Однако корреляция доза—эффект существует в пределах от 15 до 25 мг/м² 1 р/нед (или от 45 до 75 мг/м² 1 раз в 3 недели), дальнейшее повышение дозы не приводит к улучшению результатов лечения.

Пока не получено убедительных данных о целесообразности использования высокодозной химиотерапии с поддержкой стволовыми клетками костного мозга пациентки при распространенном раке яичников.

При использовании стандартных режимов химиотерапии уменьшение доз, как правило, не требуется, за исключением случаев тяжелой гематологической токсичности (нейтро- и/или тромбоцитопения III—IV степени), осложненной лихорадкой и/или геморрагическим синдромом, что чаще наблюдается при использовании карбоплатина в дозах AUC 6,5—7. Явления нефро- и нейротоксичности, как правило, не достигают выраженной степени и не требуют коррекции доз.

[1] Учитывая зависимый от дозы миелосупрессивный эффект при применении карбоплатина, для расчета дозы этого ЛС используют формулу Кальверта. Применение этой формулы основывается на данных о том, что, с одной стороны, общее выделение карбоплатина из организма ниже у пациентов с нарушением функции почек, а с другой — уровень тромбоцитов в анализах крови после в/в введения карбоплатина коррелирует с площадью под фармакокинетической кривой (AUC).

Формула Кальверта: доза (мг) = (необходимая AUC) × (СКФ + 25), где СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Этот способ позволяет правильно подобрать дозы карбоплатина как пациенткам с пониженной функцией почек, так и больным с высокими значениями почечного клиренса. Расчет дозы карбоплатина с использованием формулы Кальверта (AUC 5—7) обеспечивает оптимальное соотношение эффективности и токсичности лечения.

Важной составной частью успешной лекарственной терапии является соблюдение оптимальной периодичности лечения. Большинство используемых при раке яичников химиотерапевтических режимов предусматривает интервал между курсами, равный 3, реже 4 неделям. **Увеличение интервала** может и должно производиться в соответствии с четкими медицинскими показаниями. Наиболее частой причиной увеличения промежутка между курсами служат проявления токсичности: сохраняющаяся к моменту начала очередного цикла нейтро- и/или тромбоцитопения, что более характерно для комбинаций с включением карбоплатина. Уместно напомнить, что абсолютное число нейтрофилов, равное $1{,}5 \times 10^9$/л, и тромбоцитов, равное 100×10^9/л, является достаточным для проведения очередного курса лечения.

Правильный выбор лекарственного режима и соблюдение основных принципов проведения химиотерапии позволяют добиться объективного противоопухолевого эффекта у 70—80% больных при средней продолжительности ремиссии 12 месяцев.

Химиотерапия второй линии. Несмотря на исчезновение всех признаков заболевания, у подавляющего большинства пациенток в первые 2—3 года после окончания химиотерапии первой линии следует ожидать прогрессирования заболевания в основном за счет появления внутрибрюшных метастазов. Все эти пациентки будут нуждаться в проведении химиотерапии второй линии.

Появление после достижения полной регрессии клинических или определяемых с помощью дополнительных методов исследования признаков болезни либо рост имевшихся после окончания первой линии химиотерапии опухолевых узлов с ухудшением общего состояния — абсолютный признак прогрессирования заболевания. При этом требуется проведение **химиотерапии второй линии**.

В случае возникновения **локального рецидива** заболевания может быть рассмотрен вопрос о целесообразности оперативного вмешательства. Однако очень часто при выполнении операции помимо определяемого локального рецидива выявляются субклинические метастазы в брюшной полости.

Химиотерапия второй линии позволяет контролировать симптомы заболевания у большинства пациенток, в т.ч. с опухолями, резистентными к платине; увеличивать время до прогрессирования злокачественного процесса и общую продолжительность жизни у больных с высокой чувствительностью к платине, но не способна приводить к излечению. Таким образом, **для подавляющего большинства больных химиотерапия второй линии носит паллиативный характер**.

Эффективность химиотерапии второй линии зависит от продолжительности интервала между окончанием химиотерапии первой линии и возникновением признаков прогрессирования заболевания. Чем длиннее этот интервал, тем больше шанс получения противоопухолевого эффекта при последующем лечении. Рецидив заболевания, потенциально чувствительный к производным платины, предполагает **обязательное включение в состав химиотерапии цисплатина или карбоплатина**. При этом возможно проведение химиотерапии второй линии теми же ЛС, которые были использованы при проведении химиотерапии первой линии, или комбинацией производного платины с новым противоопухолевым ЛС.

Набор противоопухолевых ЛС, используемых для проведения химиотерапии второй линии, необычайно велик, что свидетельствует о том, что ни один из них не позволяет получить длительную ремиссию у большинства пациенток.

Наиболее часто применяемые ЛС и возможные комбинации представлены в **таблице 56.6**.

Эффективность применения этих химиопрепаратов варьирует от 12 до 40% при средней продолжительности жизни пациентов 9—12 месяцев.

Неудовлетворительные результаты лечения больных злокачественными новообразованиями яичников делает необходимыми совместные усилия хирургов, химиотерапевтов, радиологов по разработке новых программ и методов лечения.

Таблица 56.6. ЛС химиотерапии второй линии при лечении рака яичников

ЛС	Способ введения	Разовая доза	Режим введения
Алтретамин	Внутрь	260 мг/м²/сут	В 4 приема, 14 сут, повторные курсы через 4 нед
Алтретамин	Внутрь	150 мг/м²	В 3 приема, со 2-го по 15-й день
+			
Карбоплатин	В/в капельно	AUC 5	В 1-й день
+			
Паклитаксел	В/в капельно	150 мг/м	В 1-й день
Гемцитабин	В/в капельно	800—1250 мг/м²	В 1-й, 8-й и 15-й дни, повторные курсы через 4 нед
Гемцитабин +	В/в капельно	600—1000 мг/м²	В 1-й, 8-й и 15-й дни, повторные курсы через 4 нед
Цисплатин	В/в капельно	30 мг/м²	В 1-й день
Иринотекан	В/в капельно	100—200 мг/м²	1 раз в 3 нед
Иринотекан	В/в капельно	200 мг/м²	
+			
Доцетаксел	В/в капельно	60 мг/м²	
Иринотекан	В/в капельно	120 мг/м²	В 1-й и 15-й дни
+			
Митомицин	В/в капельно	75 мг/м²	В 1-й и 15-й дни
Липосомальный доксорубицин	В/в капельно	50 мг/м²	1 раз в 3 нед
Оксалиплатин	В/в капельно	130 мг/м²	1 раз в 3 нед
±			
Цисплатин	В/в капельно	100 мг/м²	1 раз в 3 нед
Паклитаксел	В/в капельно	50 мг/м²	1 р/нед
Тамоксифен	Внутрь	40—60 мг	Ежедневно
Топотекан	В/в капельно	1,5 мг/м²	5 сут, повторные курсы через 3 нед
Этопозид	Внутрь	50 мг/м²	21 сут
+			
Карбоплатин	В/в капельно	AUC 5	В 1-е сут

Оценка эффективности лечения

После окончания первичного лечения больные раком яичников должны постоянно находиться под наблюдением онкогинеколога.

Им рекомендуется каждые 3 месяца, помимо клинического обследования и УЗИ, проводить определение в крови уровня опухолевого маркера СА-125.

Динамика уровня этого маркера тесно коррелирует с эффективностью лечения и выживаемостью. Уровень СА-125 в сыворотке крови необходимо определять перед каждым курсом химиотерапии. Повышенный уровень СА-125 может рассматриваться в качестве первого сигнала рецидива заболевания. В дальнейшем рецидив заболевания подтверждается клиническими и дополнительными методами исследования (УЗИ, КТ, МРТ).

Повышение уровня СА-125 у больных раком яичников нередко предшествует появлению симптомов прогрессирования процесса. Известно, что СА-125 является неспецифическим маркером рака яичников, повышение его уровня может быть обусловлено продукцией хронически воспаленного мезотелия брюшины после ранее проведенной операции и химиотерапии первой линии. Именно это обстоятельство

иногда обусловливает умеренное персистирующее присутствие или повышение уровня CA-125 вскоре после окончания лечения в отсутствие признаков болезни.

В случае медленно текущей опухолевой прогрессии интервал между повышением уровня CA-125 и появлением других симптомов заболевания может составлять несколько месяцев, а иногда и лет.

По мнению сторонников раннего начала химиотерапии, проведение лечения при минимальных (субклинических) объемах опухолевой массы имеет большие шансы к достижению клинического эффекта. Противники этой точки зрения утверждают, что химиотерапия второй линии носит паллиативный характер, и ее проведение у больных в отсутствие симптомов способно лишь ухудшить общее состояние вследствие токсичности, не оказав влияния на прогноз заболевания.

При решении вопроса о начале химиотерапии в случае выявления повышенного уровня CA-125 следует учитывать мнение пациентки, поскольку эмоциональное состояние при росте уровня CA-125 является основной причиной немедленного начала терапии.

Эффективность применения химиотерапевтических ЛС оценивается по степени регрессии опухоли, общей и безрецидивной выживаемости больных.

Ниже представлена эффективность использования ЛС первой и второй линий химиотерапии рака яичников **(табл. 56.7, 56.8)**.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Применение противоопухолевых ЛС может сопровождаться значительной частотой побочных реакций.

Различают **5 степеней интенсивности побочного действия:**

- **степень 0** — нет изменений самочувствия пациентки и лабораторных данных;
- **степень 1** — минимальные изменения, не влияющие на общую активность пациентки, лабораторные показатели изменены незначительно, их коррекция не требуется;
- **степень 2** — умеренные изменения, нарушающие нормальную активность и жизнедеятельность пациентки, вызывающие заметные изменения лабораторных показателей, обусловливающие необходимость в коррекции;
- **степень 3** — резкие нарушения, при которых требуются активное симптоматическое лечение, отсрочка или прекращение химиотерапии;
- **степень 4** — опасна для жизни, требует немедленной отмены химиотерапии.

Основные побочные эффекты **комплексных соединений платины** заключаются в появлении тошноты и рвоты, угнетении кроветворения, нефро- и нейротоксичности. **Карбоплатин** обладает меньшей по сравнению с цисплатином нефротоксичностью и оказывает более выраженное угнетающее миелопоэз действие.

Для **токсанов** характерно угнетение гемопоэза, главным образом гранулоцитарного ростка. Кроме того, возможны реакции в виде периферической нейропатии в виде парестезий, практически у всех пациенток отмечается аллопеция.

Ошибки и необоснованные назначения

Включение платиновых производных в режимы индукционной полихимиотерапии при раке яичников является в настоящее время обязательным. Однако в России таким пациенткам нередко все еще назначают бесплатиновые комбинации, что не может считаться адекватной тактикой лечения.

Прогноз

Летальность пациенток со злокачественными опухолями яичников на первом году после установления диагноза составляет 35%. По сводным данным популяционных раковых регистров стран Европы, одногодичная выживаемость больных раком яичников составляет 63%, трехлетняя — 41%, пятилетняя — 35%.

Таблица 56.7. Эффективность применения ЛС первой линии химиотерапии рака яичников

ЛС	Эффективность, %	Клиническая полная регрессия опухоли, %
Циклофосфамид — 750 мг/м^2 Цисплатин — 75 мг/м^2	60	31
Паклитаксел — 135 мг/м^2 (24-часовая инфузия) Цисплатин — 75 мг/м^2	73	51
Циклофосфамид — 750 мг/м^2 Цисплатин — 75 мг/м^2	66	36
Паклитаксел — 175 мг/м^2 (3—4-часовая инфузия) Цисплатин — 75 мг/м^2	77	50
Цисплатин — 75 мг/м^2	67	Не оценена
Паклитаксел — 200 мг/м^2 (24-часовая инфузия)	46	Не оценена
Паклитаксел — 135 мг/м^2 (24-часовая инфузия) Цисплатин — 75 мг/м^2	67	Не оценена

Таблица 56.8. Эффективность применения ЛС второй линии химиотерапии рака яичников

ЛС	Эффективность при платино-таксанорезистентных формах, %
Топотекан	16—33
Гемцитабин	13—24
Доцетаксел	24—41
Алтретамин	14—23
Оксалиплатин	25—29
Иринотекан	21—26
Ифосфамид	12—20
Липосомальный доксорубицин	12—26
Фарморубицин	16—30
Этопозид	6—26
Навельбин	15
5-Фторурацил с лейковорином	10—17
Томудекс	7
Тамоксифен	18
Паклитаксел в еженедельном режиме	25

При наличии хотя бы одного из признаков высокого риска рецидивирования *(см. «Критерии оценки риска рецидивирования рака яичника»)* процесс должен

рассматриваться как прогностически неблагоприятный. Кроме того, известно, что с неблагоприятным прогнозом ассоциируются серозные аденокарциномы, в то время как при эндометриоидных опухолях прогноз наилучший, а при муцинозных и светлоклеточных опухолях прогноз занимает промежуточное положение.

В случае высокодифференцированных опухолей 1А и В стадий хирургическое лечение позволяет обеспечить более чем 90% 5-летнюю выживаемость. Однако при этих же стадиях в группе пациенток с высоким риском рецидивирования (*см. «Критерии оценки риска рецидивирования рака яичника»*) у 35—60% больных после оперативного лечения развиваются рецидивы.

Литература

1. *Горбунова В.А. Современные возможности лекарственной терапии рака яичников. Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников. М., 2001; 92—115.*
2. *Стенина М.Б. Химиотерапия первой линии при раке яичников: стандарты и нерешенные вопросы. Практическая онкология, 2000; 4: 25—31.*
3. *Тюляндин С.А. Рак яичников: химиотерапия второй линии. Практическая онкология, 2000; 4: 32—37.*
4. *Урманчеева А.Ф., Кутушева Г.Ф. Диагностика и лечение опухолей яичника. СПб., 2001; с. 48.*
5. *ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of ovarian cancer. Ann. Oncol. 2001; 12: 1205—1207.*
6. *Ozols R.F. Chemotherapy for ovarian cancer. Sem. Oncol. 1999; 26: 14.*
7. *Trope C., Piccart M.J., Stuart G., et al. Improved survival with paclitaxel-cisplatin compared with cyclophosphamide-cisplatin in advanced ovarian cancer after a median follow-up of 39 months: update of the EORTC, NOCOVA, NCIC, Scottish Intergroup Study. Int. J. Gynecol. Cancer. 1999; 9: 57.*

Саркомы матки

Указатель описаний ЛС

Детоксицирующие ЛС
Месна

Противоопухолевые ЛС
Винкристин
Гестонорона капроат
Дакарбазин
Дактиномицин
Доксорубицин
Ифосфамид
Медроксипрогестерон
Циклофосфамид
Цисплатин

Понятие саркомы женских половых органов собирательное и включает в себя несколько больших групп опухолей мезенхимального, нейроэктодермального и дисэмбриогенетического происхождения. Они преимущественно поражают тело матки и только в 10% — вульву, влагалище, шейку матки, яичники и маточные трубы.

Эпидемиология

Саркомы матки составляют менее 1% всех онкогинекологических заболеваний и 2—5% всех злокачественных опухолей матки. Средний возраст пациенток с лейомиосаркомой матки составляет 48 лет, с эндометриальной стромальной саркомой — 46,3 года, с карциносаркомой — 57,5 года.

Классификация

Классификация сарком матки по стадиям основывается на классификации FIGO для рака эндометрия.

Классификация сарком матки по стадиям FIGO:

- **стадия I** — опухоль ограничена телом матки:
  - IA — опухоль ограничена эндометрием;
  - IB — инвазия менее половины толщины эндометрия;
  - IC — инвазия более половины толщины эндометрия;
- **стадия II** — в опухолевый процесс вовлекается тело и шейка матки:
  - IIA — вовлечена только железистая часть цервикального канала;
  - IIB — инвазия в строму шейки матки;
- **стадия III** — опухоль распространяется за пределы матки в пределах малого таза:
  - IIIA — опухоль поражает серозную оболочку матки и/или придатки матки, и/или в брюшной полости обнаруживаются раковые клетки;
  - IIIB — метастатическое поражение влагалища;
  - IIIC — метастазы в тазовые и/или парааортальные ЛУ;
- **стадия IV** — вовлечение в процесс мочевого пузыря или кишки или отдаленные метастазы:
  - IVA — опухоль прорастает в слизистую оболочку мочевого пузыря или кишки;

— IVB — отдаленные метастазы, включая парааортальные и/или паховые ЛУ.

Этиология и патогенез

Этиология сарком точно не установлена.

Считается, что **факторами риска** возникновения саркомы матки являются:

- позднее менархе;
- первые роды в возрасте старше 35 лет;
- наличие в анамнезе выкидышей и абортов;
- позднее наступление менопаузы.

К факторам риска развития саркомы в пре- и постменопаузе относится также миома матки, особенно быстрорастущая.

Саркомы матки могут возникать из миометрия и стромы эндометрия.

По гистологическому строению выделяют следующие **типы сарком**:

- **лейомиосаркома** — опухоль, развивающаяся из гладкомышечной ткани (встречается в 39,4% случаев);
- **эндометриальная (стромальная) саркома** — опухоль, развивающаяся из клеток стромы эндометрия (32,7% случаев);
- **карциносаркома (смешанная гомологичная мюллеровская саркома)** — злокачественная опухоль, состоящая из эпителиальных и соединительнотканных элементов (23,8%);
- **смешанная мезодермальная саркома (смешанная гетерологичная мюллеровская саркома)** — опухоль, развивающаяся из остатков эмбриональной ткани;
- **другие формы сарком** (аденосаркома, рабдомиосаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома) — встречаются в 4% случаев.

Гомологичные саркомы возникают из элементов матки (слизистая и мышечная оболочки). Для **гетерологичных сарком** характерно наличие опухолевых структур, возникающих из тканей, не присущих матке: поперечно-полосатой мускулатуры, хряща, кости, жировой ткани.

Саркомы, возникающие в миометрии, чаще имеют характер единичных опухолевых узлов, расположенных в различных отделах тела матки: субмукозные, интерстициальные и субсерозные. Опухоль весьма агрессивна, легко прорастает в соседние органы, распространяется гематогенным и лимфогенным путем, поражая легкие, печень, кости и ЛУ.

Клинические признаки и симптомы

При саркоме матки патогномоничных клинических проявлений нет.

Симптомы саркомы матки при внутриполостном ее расположении:

- обильные слизистые с примесью крови выделения;
- маточные кровотечения;
- боли внизу живота

Опухоль в толще миометрия, как правило, не имеет клинической симптоматики

Характерным признаком сарком является быстрый рост опухоли.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Распознавание саркомы матки до операции затруднительно

Наряду с клиническим обследованием используются дополнительные методы диагностики: ультразвуковая томография с цветным допплеровским картированием, КТ, МРТ, ангиография.

Решающее значение в диагностике сарком матки имеет **гистологическое исследование**. Наиболее важным гистологическим признаком злокачественности сарком матки является **уровень митотической активности опухолевых клеток**. При этом производится подсчет числа митозов в 50 наиболее митотически активных участках опухоли при большом увеличении микроскопа. Опухоли с 9 митозами и менее в 10 полях зрения относят к саркомам низкой степени злокачественности, а опухоли с 10 митозами и более в 10 полях зрения — к саркомам высокой степени злокачественности.

Все виды сарком матки при иммуногистохимическом исследовании имеют поло-

жительную реакцию на виментин. Для карциносарком характерна повышенная экспрессия эпителиальных маркеров (эпителиального мембранного антигена и цитокератинов).

Дифференциальный диагноз

Наиболее часто возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики саркомы с миомой матки.

Объективные признаки озлокачествления миомы матки:

- быстрый рост опухоли;
- появление боли внизу живота;
- ухудшение общего состояния;
- анемия;
- повышение СОЭ.

Клинические рекомендации

Оперативное лечение

Рациональным объемом хирургического вмешательства при **саркоме тела матки** является экстирпация матки с придатками; при **саркоме шейки матки** — пангистерэктомия с удалением параметральной клетчатки и тазовых ЛУ.

При **лейомиосаркоме** матки основным методом лечения является хирургический — экстирпация матки без придатков в репродуктивном возрасте и с придатками в постменопаузе.

Пациентки с **карциносаркомой** матки должны подвергаться комплексному лечению (операция + химио- и лучевая терапия).

При **эндометриальной стромальной саркоме матки низкой степени злокачественности** оптимальным объемом операции является расширенная экстирпация матки с придатками.

При **эндометриальной стромальной саркоме матки высокой степени злокачественности и карциносаркоме** необходимо выполнение расширенной экстирпации матки с придатками и удаление большого сальника с последующим проведением химио- и лучевой терапии.

Лучевая терапия

В послеоперационном периоде может быть проведено облучение области малого таза в суммарной дозе 45—50 г, хотя существенного влияния на повышение выживаемости пациенток оно не оказывает.

Послеоперационная лучевая терапия также применяется как один из компонентов комбинированного лечения пациенток при рецидивах и метастазах эндометриальной саркомы в тазовые ЛУ.

Гормональная терапия

В послеоперационном периоде у пациенток с **эндометриальной саркомой** матки могут быть использованы гормональные ЛС:

Гестонорона капроат в/м 200 мг 1 р/нед, длительно **или**
Медроксипрогестерон внутрь 200—800 мг/сут, длительно или в/м 500—1500 мг/сут, 28—30 сут, затем в/м 500—1500 мг/сут 2 р/нед, длительно.

Химиотерапия

Адъювантная химиотерапия может быть показана пациенткам с саркомами матки **I—II стадии**, а в сочетании с лучевой терапией необходима при **III стадии** опухолевого процесса:

Винкристин в/в капельно 1,5 мг/м², на 5-е сут
\+
Доксорубицин в/в капельно 30 мг/м², на 2-е, 3-и и 4-е сут
\+
Циклофосфамид в/в капельно 600 мг/м², на 6-е сут
\+
Цисплатин в/в капельно 100 мг/м², на 1-е сут
(повторные курсы через 3—4 недели, число курсов индивидуально)

или

Винкристин в/в капельно 1,5 мг/м², на 1-е и 8-е сут
\+
Дактиномицин в/в капельно 0,5 мг, на 5-е сут
\+
Циклофосфамид в/м 400 мг, на 1-е, 3-и, 5-е, 8-е, 10-е и 12-е сут
(повторные курсы через 3 недели)

или
Дакарбазин в/в капельно 300 мг/м²
1 р/сут, 3 сут

\+
Доксорубицин в/в капельно 20 мг/м²
1 р/сут, 3 сут

\+
Ифосфамид[1] 2,5 г/м² в/в капельно
1 р/сут, 3 сут
(повторные курсы через 3—4 недели).

Стандартные методы лечения больных саркомами матки **IV стадии** отсутствуют. У этих пациенток наряду с назначением симптоматических средств также может проводиться химио- и лучевая терапия.

Оценка эффективности лечения

Эффективность химиотерапии зависит от гистологического строения опухоли. Так, в качестве химиотерапии первой линии относительно эффективен цисплатин, однако его активность при использовании в качестве второй линии минимальна при смешанных мезодермальных саркомах, и это ЛС совершенно не эффективно при лейомиосаркоме. Ифосфамид эффективен у 32,2% больных со смешанными мезодермальными опухолями, у 33% — при стромальных саркомах и лишь у 17,2% пациенток с лейомиосаркомой.

Критерии эффективности противоопухолевого лечения:

- уменьшение размеров или исчезновение опухоли;
- увеличение продолжительности жизни;
- увеличение длительности безрецидивного периода;
- улучшение качества жизни пациенток.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты противоопухолевых ЛС зависят от специфических особенностей и дозы ЛС, от продолжительности лечения. К ним относятся тошнота, рвота, потеря аппетита, аллопеция, снижение лейкоцитов и тромбоцитов, повышенная восприимчивость к действию инфекционных агентов.

Прогноз

Прогноз при саркомах матки весьма серьезен.

Пятилетняя выживаемость пациенток с:

- лейомиосаркомами — 48%;
- карциносаркомами — 27%;
- эндометриальными саркомами — 57%.

Более благоприятен прогноз после хирургического лечения при условии локализации опухоли в миоматозном узле, при этом пятилетняя выживаемость превышает 60%.

Рецидивы опухоли возникают у 44% пациенток с гомологичными опухолями и у 63% — с гетерологичными.

Литература

1. *Лазарева Н.И., Кузнецов В.В., Козаченко В.П. и др. Карциносаркома матки. Вест. РОНЦ РАМН, 1999; 1: 54—61.*
2. *Лазарева Н.И., Кузнецов В.В., Нечушкина В.М., Захарова Т.И. Злокачественные мезенхимальные опухоли женских половых органов. Акуш. гин., 2003; 1: 7—11.*
3. *Dinh T.A., Oliva E.A., Fuller A.F. Jr., et al. The treatment of uterine leiomyosarcoma. Results from a 10-year experience (1990—1999) at the Massachusetts General Hospital. Gynecol. Oncol. 2004; 92 (2): 648—652.*
4. *Giuntoli R.L. 2nd, Metzinger D.S., DiMarco C.S., et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. Gynecol. Oncol. 2003; 89 (3): 460—469.*
5. *Szantho A., Balega J., Szabo I., et al. Adjuvant chemotherapy following surgery in the management of uterine sarcomas. Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2003; 24 (5): 421—424.*

[1] Для предупреждения лекарственного цистита лечение ифосфамидом проводят на фоне в/в введения месны:
Месна в/в 2,5 г/м² 1 р/сут, с 1-го по 4-й день в/в инфузии.

Трофобластическая болезнь

Указатель описаний ЛС

Детоксицирующие ЛС
Кальция фолинат
Месна

Противоопухолевые ЛС
Блеомицин
Винбластин
Винкристин
Дактиномицин
Ифосфамид
Метотрексат
Циклофосфамид
Цисплатин
Этопозид

Трофобластическая болезнь (ТБ) — опухоль, развивающаяся из элементов трофобласта.

Эпидемиология

ТБ встречается в разных регионах мира с неодинаковой частотой. В США она возникает в 1 случае из 1200 беременностей, в странах Юго-Восточной Азии и Латинской Америки — в 1 из 200 беременностей.

По данным Российского онкологического центра, средний возраст пациенток с ТБ составляет 30 лет.

Частота различных форм ТБ:
- полный пузырный занос (ПЗ) — 72,2% случаев;
- хориокарционома — 17,5%;
- частичный ПЗ — 5%;
- другие формы — 5,3%.

Факторы риска возникновения ТБ:
- возраст матери старше 40 лет;
- браки между близкими родственниками;
- недостаточное поступление с пищей витамина А и животных жиров.

Классификация

Под понятием трофобластической болезни объединены следующие опухоли:
- полный и частичный ПЗ;
- инвазивный (деструирующий) ПЗ;
- трофобластическая опухоль на месте плацентарного ложа;
- хориокарцинома.

Общепринятая классификация стадий злокачественной трофобластической опухоли по критериям FIGO представлена в **таблице 56.9**.

Этиология и патогенез

Перерождение трофобласта возможно как во время беременности, так и после нее. Возникновение ТБ связа-

Таблица 56.9. Общепринятая классификация стадий злокачественной трофобластической опухоли по критериям FIGO

Стадия FIGO	Объем поражения
I	Опухоль ограничена маткой
IA	Без факторов риска[1]
IB	Один фактор риска[1]
IC	Два фактора риска[1]
II	Опухоль выходит за пределы матки, но ограничена органами таза
IIA	Без факторов риска[1]
IIB	Один фактор риска[1]
IIC	Два фактора риска[1]
III	Опухоль с отдаленными метастазами в легкие
IIIA	Без факторов риска[1]
IIIB	Один фактор риска[1]
IIIC	Два фактора риска[1]
IV	Опухоль с отдаленными метастазами, за исключением легких
IVA	Без факторов риска[1]
IVB	Один фактор риска[1]
IVC	Два фактора риска[1]

[1] См. факторы риска возникновения устойчивости опухоли к химиотерапии в табл. 55.10.

но либо с патологией хориального эпителия, либо с нарушением иммунного и гормонального статуса женского организма.

Пузырный занос развивается во время беременности, характеризуется своеобразными патологическими изменениями хориона в виде резкого увеличения размеров ворсин. При **полном ПЗ** указанные изменения захватывают весь хорион, при **частичном ПЗ** — только некоторую его часть.

Инвазивный (деструирующий) ПЗ характеризуется проникновением пузырьков заноса в толщу стенки матки и метастазированием в другие органы:

- влагалище;
- легкие;
- головной мозг;
- параметральную клетчатку.

Трофобластическая опухоль плацентарной площадки чаще возникает после нормальной беременности, в 5% случаев — после ПЗ. Встречается весьма редко. В большинстве случаев отмечается доброкачественное течение, однако в 10—15% приобретает характер злокачественного новообразования. Опухоль устойчива к химиотерапии. Основным методом лечения является хирургический.

Хориокарцинома — злокачественная опухоль, развивающаяся из эпителия ворсин хориона.

В большинстве случаев хориокарцинома развивается из клеток пузырного заноса, реже из клеток трофобласта, оставшихся в матке после аборта или родов.

Чаще всего хориокарцинома локализуется в теле матки, реже в области патологической имплантации — в маточной трубе, яичнике или брюшной полости (**эктопическая хориокарцинома**). Как правило, хориокарцинома локализуется в области нидации плодного яйца, имеет вид опухоли различной величины, синевато-багрового цвета.

Рост опухоли может быть экзо- или эндофитным. При экзофитном росте хориокарцинома выступает в полость матки.

Эндофитный рост характеризуется внедрением опухоли в толщу миометрия вплоть до серозной оболочки матки.

Редко опухоль с самого начала расположена в толще стенки матки, иногда образуется несколько очагов хориокарциномы.

Трофобластические клетки обладают способностью разрушать кровеносные сосуды и проникать в их просвет, разносясь по организму женщины (гематогенные метастазы в легкие, влагалище, печень, головной мозг). Лимфогенное метастазирование встречается значительно реже. Характерной особенностью опухоли является ее раннее инфицирование и некротизация.

Клинические признаки и симптомы

Наиболее характерные **клинические признаки ПЗ**:

- более быстрое, чем при нормальной беременности, увеличение размеров матки (не соответствующее сроку задержки менструации);
- схваткообразные боли внизу живота;
- маточное кровотечение (в крови можно обнаружить пузыревидные ворсины хориона).

Нередко развиваются токсикозы беременных.

Клинически **хориокарцинома матки** проявляется кровяными выделениями из половых путей, которые возникают после перенесенного ПЗ или аборта, реже после родов (иногда через несколько лет); увеличением матки.

При прорастании опухолью серозной оболочки матки возможно внутрибрюшное кровотечение.

При локализации хориокарциномы в маточной трубе отмечаются сильные боли внизу живота, возможно обильное внутрибрюшное кровотечение, обусловленное разрушением серозного покрова маточной трубы.

При **метастазах** появляются признаки поражения соответствующих органов:

- метастазы во влагалище (темно-красные узлы) обнаруживают при осмотре с помощью влагалищных зеркал; при разрушении кровеносных сосудов наблюдаются кровяные выделения из влагалища;
- при метастазах в легкие возникают одышка, боли в грудной клетке, кашель с кровянистой мокротой;
- при метастазах в головной мозг — головная боль, рвота, парезы и другие неврологические симптомы.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностический минимум при подозрении на ТБ включает:

- физикальное обследование;
- определение уровня β-субъединицы хорионического гонадотропина (β-ХГ) в крови и моче;
- определение уровня трофобластического β-глобулина (ТБГ) в сыворотке крови;
- УЗИ органов брюшной полости, включая малый таз;
- рентгенографию легких;
- КТ и МРТ брюшной полости и головного мозга;
- гистологическое исследование соскоба из полости матки.

Макроскопически **при пузырном заносе** определяются резко увеличенные отечные ворсинки хориона различной величины с прозрачным содержимым. При микроскопическом исследовании выявляется отек и ослизнение стромы ворсинок хориона, покрывающий их эпителий чаще находится в состоянии резкой пролиферации, значительно реже — дегенерации.

Другой характерной особенностью ПЗ заноса является резкое уменьшение количества или даже полное отсутствие кровеносных сосудов в строме ворсинок хориона.

Хориокарцинома состоит из одних эпителиальных элементов (клетки Лангханса, синцитиальные элементы). Клетки Лангханса имеют полигональную форму, светлую цитоплазму и пузырьковидные ядра, в которых нередко встречаются фигуры митозов. Синцитиальные элементы представляют собой массу цитоплазмы с расположенными в ней ядрами.

Дифференциальный диагноз

При подозрении на ПЗ и хориокарциному необходимо проводить дифференциальную диагностику со следующими состояниями:

- неполным выкидышем;
- задержкой частей плодного яйца в матке после аборта;
- плацентарным полипом.

В случае поражения хориокарциномой маточной трубы необходимо проведение дифференциальной диагностики с внематочной беременностью.

Пузырный занос (полный и частичный)

Пузырный занос следует незамедлительно удалить из матки.

Выбор метода в значительной степени зависит от срока беременности/величины матки. Применяют:

- выскабливание;
- пальцевое удаление с последующей вакуум-аспирацией содержимого полости матки;
- медикаментозное родовозбуждение при готовых половых путях;
- кесарево сечение (в случае неэффективности попыток изгнания ПЗ медикаментозными методами, при больших размерах матки и кровотечении при закрытой шейке матки).

Инвазивный пузырный занос

Инвазивный ПЗ может быть диагностирован только при гистологическом исследовании удаленной матки. Его лечение проводится по схемам, аналогичным таковым у больных хориокарциномой матки.

Хориокарцинома

Профилактика хориокарциномы состоит в рациональном лечении ПЗ с применением по показаниям адъювантной химиотерапии:

- высокое содержание β-ХГ и ТБГ в сыворотке крови в течение 4—8 недель после удаления ПЗ;
- повышение уровня β-ХГ и ТБГ, выявляемое при любом из трех исследований в течение 1 месяца;
- клинические проявления прогрессирования ТБ (не восстанавливается менструальный цикл, увеличиваются размеры матки).

Лечение пациенток с хориокарциномой может включать:

- хирургическое лечение (экстирпация матки с придатками или без них);
- лучевую терапию;
- химиотерапию.

Оперативное лечение

Показания к оперативному лечению:

- маточное кровотечение, опасное для жизни пациентки;
- угроза разрушения стенки матки опухолью;
- неэффективность химиотерапии.

Лучевая терапия

Лучевая терапия в сочетании с химиотерапией может быть использована в качестве дополнительного метода лечения при метастазах в параметральную клетчатку и головной мозг (дистанционное облучение) и во влагалище (внутриполостное облучение).

Химиотерапия

Химиотерапия — один из наиболее распространенных методов лечения хориокарциномы, используется как в качестве монотерапии, так и как один из элементов комбинированного лечения.

Химиотерапию при трофобластических опухолях проводят до исчезновения всех клинических признаков, нормализации уровня β-ХГ в сыворотке крови, отсутствие остатков опухоли или ее метастазов (по данным УЗИ и рентгеновского исследования). После достижения этих критериев химиотерапия не прекращается, назначают еще 3 профилактических курса по тем же схемам и с такими же интервалами.

Выбор схемы лечения осуществляется в зависимости от определения степени

Таблица 56.10. Шкала ВОЗ для определения риска возникновения устойчивости опухоли к химиотерапии

Фактор риска	Количество баллов			
	0	1	2	4
Возраст, годы	39 и моложе	Старше 39	—	—
Исход предшествующей беременности	Пузырный занос	Аборт	Роды	—
Интервал от последней беременности*, мес	Менее 4	4—6	7—12	Более 12
Уровень β-ХГ, МЕ/л	Менее 10^3**	10^3—10^4	10^4—10^5	Более 10^5
Группа крови	—	0 или A	B или AB	—
Наибольший размер опухоли	Менее 3 см	3—5 см	Более 5 см	—
Локализация метастазов	—	Селезенка, почка	ЖКТ, печень	Головной мозг
Количество метастазов	—	1—3	4—8	Более 8
Предыдущая химиотерапия	—	—	1 ЛС	Более 1 ЛС

* Интервал между окончанием беременности и началом химиотерапии.

** Низкий уровень β-ХГ может быть при трофобластических опухолях на месте плацентарного ложа.

риска развития устойчивости опухоли к химиотерапии по шкале ВОЗ (**табл. 56.10**).

Общее число баллов определяется путем суммирования количества баллов для каждого прогностического признака:

- менее 5 баллов — риск развития устойчивости опухоли к химиотерапии низкий;
- 5—7 баллов — умеренный риск развития устойчивости опухоли к химиотерапии;
- более 8 баллов — высокий риск развития устойчивости опухоли к химиотерапии.

При низком риске может быть проведена монохимиотерапия:

Дактиномицин в/в капельно 300 мкг/м² 1 р/сут, 5 сут, повторные курсы через 2 нед ***или***
Метотрексат в/в капельно или в/м 0,4 мг/кг 1 р/сут, 5 сут, повторные курсы через 2 нед, или в/в капельно или в/м 1 мг/кг[1] на 1-е, 3-и, 5-е и 7-е сут, повторные курсы через каждые 7—10 сут ***или***
Этопозид в/в капельно 50—100 мг/м² 1 р/сут, 5 сут или внутрь 50 мг/м² 1 р/сут, 14 сут, интервал между курсами 10—14 дней.

При умеренном и высоком риске развития устойчивости опухоли к химиотерапии или неэффективности монохимиотерапии должна проводиться полихимиотерапия по следующим схемам:

Дактиномицин в/в капельно 0,5 мг, на 1-е и 2-е сут
\+
Метотрексат[2] в/в капельно 100 мг/м², затем в/в капельно в виде 12-часовой инфузии 200 мг/м², на 1-е сут
\+
Этопозид в/в капельно в виде 30-минутной инфузии 100 мг/м², на 1-е и 2-е сут
\+
Винкристин в/в капельно 1 мг/м², на 8-е сут
\+

[1] Для снижения токсичности метотрексата:
Кальция фолинат в/м 0,1 мг/кг через каждые 24 ч после введения метотрексата.

[2] Для снижения токсичности метотрексата:
Кальция фолинат в/м или внутрь 15 мг через 24, 36, 48 и 60 ч после введения метотрексата.

Циклофосфамид в/в капельно в виде 30-минутной инфузии 600 мг/м², на 8-е сут

(повторные курсы проводят через 1 неделю после окончания предыдущего)

или

Блеомицин в/в капельно или в/м 30 мг 1 р/нед, 12 нед

+

Цисплатин в/в капельно 20 мг 1 р/сут, 5 сут

+

Этопозид в/в капельно 100 мг/м² 1 р/сут, 5 сут

(курсы повторяют каждые 3 недели)

или

Винбластин в/в капельно 7 мг/м², на 1-е сут

+

Ифосфамид[1] в/в капельно 1,2 г/м² 1 р/сут, 5 сут

+

Цисплатин в/в капельно 20 мг/м² 1 р/сут, 5 сут

(курсы повторяют каждые 3—4 недели)

или

Блеомицин в/в или в/м 30 мг 1 р/нед, 12 нед

+

Винбластин в/в 0,2—0,3 мг/кг, на 1-е и 2-е сут

+

Цисплатин в/в капельно 20 мг/м² 1 р/сут, 5 сут или 100 мг/м² на 1-е сут

(курсы повторяют каждые 3 недели).

В случае появления осложнений (см. «Осложнения и побочные эффекты лечения») лечение следует прервать и возобновить его только через 2—3 дня после исчезновения проявлений.

[1] Для предупреждения лекарственного цистита лечение ифосфамидом проводят на фоне введения месны:

Месна в/в струйно 120 мг/м² до введения ифосфамида, затем 1,2 г/м² 1 р/сут, 5 сут.

Трофобластическая опухоль плацентарной площадки

Опухоль устойчива к химиотерапии. Основным методом лечения является хирургический.

Оценка эффективности лечения

Критерии излеченности ТБ:

- восстановление менструального цикла;
- уменьшение размеров матки до нормальных;
- нормализация содержания в сыворотке крови β-ХГ и ТБГ.

В течение 2 лет после перенесенного ПЗ женщина систематически должна обследоваться гинекологом с периодическим определением в моче и сыворотке крови содержания β-ХГ (1 раз в 2 недели до нормализации показателей и в последующем каждые 6 недель в первые полгода, затем каждые 6 недель в последующие полгода).

Обязательным является ведение дневника менструаций для оценки особенностей менструальной функции.

При **хориокарциноме** после окончания химиотерапии в течение 2 лет осуществляют регулярное наблюдение за пациенткой, которое включает:

- ведение дневника менструаций;
- гинекологическое исследование и осмотр молочных желез ежемесячно на 1-м году, один раз в 3 месяца на 2-м году, 1 раз в 4 месяца на 3-м году и 2 раза в год на 4-м и 5-м году, затем 1 раз в год;
- УЗИ малого таза и рентгенография легких 1 раз в 2 месяца на 1-м году и далее 1 раз в год;
- ежемесячное определение β-ХГ на 1-м году, 1 раз в 3 месяца на 2-м году, 1 раз в 4 месяца на 3-м году и 2 раза в год на 4-м и 5-м году, затем 1 раз в год.

Обязательна гормональная контрацепция в течение 2 лет.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты химиотерапии

- лейкопения;
- тромбоцитопения;
- стоматит;
- гастрит;
- энтероколит;
- кожная сыпь.

Ошибки и необоснованные назначения

Основным методом лечения больных трофобластическими опухолями является химиотерапия. Однако в клинической практике при этой патологии нередко производятся необоснованные хирургические вмешательства, обусловленные постановкой неверного диагноза (подслизистая миома матки, внематочная беременность).

Прогноз

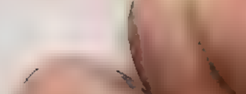
Прогноз при ПЗ серьезен из-за опасности развития хориокарциномы. Женщине следует предохраняться от беременности в течение года. Повышение содержания β-ХГ в течение 2 лет после перенесенного ПЗ указывает на необходимость тщательного обследования для исключения хориокарциномы.

Частота излечения пациенток с хориокарциномой при I стадии составляет 96,7%, при II стадии — 85,7%, при III стадии — 52,6% и при IV стадии — 7,1%.

При хориокарциноме излеченным женщинам репродуктивного возраста с сохраненной маткой разрешается беременеть через 2 года, причем беременность может закончиться родами с последующим нормальным развитием детей.

Литература

1. *Мещерякова Л.А., Козаченко В.П. Трофобластическая болезнь: новый взгляд на лечение и мониторинг. Современная онкология, 2002; 4: 168—171.*
2. *Толокнов Б.О., Лактионов К.П., Гарин А.М. и др. Хориокарцинома матки (классификация, диагностика, лечение, прогноз). М., 2000.*
3. *Escobar P.F., Lurain J.R., Singh D.K., Bozorgi K., et al. Treatment of high-risk gestational trophoblastic neoplasia with etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, and vincristine chemotherapy. Gynecol. Oncol. 2003; 91 (3): 552—557.*
4. *Khan F., Everard J., Ahmed S., et al. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease treated with low-dose methotrexate: efficacy, acute and long-term effects. Br. J. Cancer. 2003; 89 (12): 2197—2201.*
5. *Van der Houwen C., Rietbroek R.C., Lok C.A., et al. Feasibility of central co-ordinated EMA/CO for gestational trophoblastic disease in the Netherlands. BJOG 2004; 111 (2): 143—147.*



Глава 57. Бесплодие

Женское бесплодие — неспособность женщины к зачатию в детородном возрасте.

Бесплодным принято считать брак, в котором при регулярной половой жизни и в отсутствие контрацепции в течение 1 года не наступает беременность.

Женское бесплодие наблюдается, по мнению разных авторов, в 40—60% случаев бесплодного брака.

Различают **первичное бесплодие**, при котором с самого начала половой жизни ни разу не было беременности, и **вторичное** — после предшествовавших одной или нескольких беременностей (роды, аборты, внематочная беременность) в последующие годы беременность не наступает.

Кроме того, принято выделять **абсолютное женское бесплодие**, связанное с необратимыми патологическими изменениями в половых органах, исключающими всякую возможность зачатия, и **относительное**, причину которого можно устранить.

Причины, вызывающие первичное бесплодие:

- недоразвитие половых органов (инфантилизм), аномалии их развития и сопутствующие им различные гормональные нарушения;
- неправильное положение матки, создающее неблагоприятные для зачатия механические препятствия;
- функциональная недостаточность половых желез, проявляющаяся различными нарушениями менструального цикла.

Причины, вызывающие вторичное бесплодие:

- воспалительные заболевания половых органов (сальпингоофорит, эндоцервицит, вагинит);
- ЗППП (гонорея, трихомониаз, хламидиоз, микоплазмоз, герпетическая и цитомегаловирусная инфекции);
- осложнения после абортов;
- опухоли половых органов, эндометриоз;
- повреждения промежности, послеоперационные осложнения;
- эндокринные заболевания;
- общие истощающие заболевания и хронические интоксикации (алкоголь, наркотики, никотин, производственные вредности и др.);
- ионизирующее излучение, радиация;
- неполноценное питание;
- биологическая несовместимость (иммунологическое бесплодие).

В данной главе будут подробно рассмотрены некоторые формы женского бесплодия.

Бесплодие, обусловленное ановуляцией

Ановуляторное (эндокринное) женское бесплодие — нарушение репродуктивной функции женщины, вызванное отсутствием нормального фолликулогенеза в яичниках и овуляции.

В структуре бесплодного брака ановуляторное женское бесплодие выявляется в 30—40% случаев.

Ановуляторное бесплодие характеризуется полиморфностью клинических и лабораторных проявлений. Однако существует единственный признак, объединяющий все формы эндокринного бесплодия, — ановуляция.

Механизм формирования ановуляции един — нарушение реализации прямых и обратных связей в системе гипоталамус — гипофиз — яичники, а причинами ее являются повреждения на различных уровнях репродуктивной системы и нарушение функции других эндокринных желез.

Выделяют следующие **формы эндокринного бесплодия**:

- гонадотропная недостаточность;
- синдром поликистозных яичников;
- яичниковая недостаточность;
- гиперпролактинемия.

Диагностика эндокринных форм бесплодия не может быть осуществлена без определения концентраций гормонов в сыворотке крови пациентки; при некоторых формах эндокринных нарушений проводят углубленное гормональное исследование с помощью диагностических проб.

Общий принцип лечения эндокринного женского бесплодия заключается в обеспечении процесса овуляции. С этой целью применяют различные гормональные и негормональные ЛС, причем одни из них используют на подготовительных этапах, другие — непосредственно в процессе индукции овуляции.

Гонадотропная недостаточность

Указатель описаний ЛС

Гонадотропная недостаточность — форма ановуляторного бесплодия, характеризующаяся повреждениями в центральных звеньях репродуктивной системы, заключающимися в снижении секреции гонадотропных гормонов.

Эпидемиология

Гонадотропная недостаточность встречается у 15—20% женщин с аменореей.

Классификация

Различают следующие **формы гонадотропной недостаточности**:

- гипоталамическая;
- гипофизарная.

Этиология и патогенез

Изменения функции гипоталамуса могут быть вызваны нарушениями в обмене нейромедиаторов, обусловленными:

- стрессом (психогенная аменорея);
- резким снижением массы тела;
- нейроинфекцией и т.д.

На этом фоне нарушается пульсирующая секреция гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) гипоталамусом, при этом чувствительность гонадотрофов аденогипофиза к гонадолиберину не нарушена. Основная причина гипофизарной формы гонадотропной недостаточности — генетические мутации, приводящие к снижению чувствительности рецепторов гонадотрофов к ГнРГ.

Снижение секреции гонадотропинов аденогипофизом наблюдается также при генетически обусловленном синдроме Кальмана и синдроме Шихана — поражении гипофиза вследствие патологических родов (кровотечение, сепсис).

Снижение секреции гонадотропных гормонов приводит к отсутствию роста фолликулов в яичниках.

Клинические признаки и симптомы

Для пациенток с гонадотропной недостаточностью характерна аменорея:
- первичная — 70% случаев;
- вторичная — 30% случаев (более характерна для гипоталамической формы).

Отсутствие эстрогенного влияния на организм женщины вызывает характерные особенности фенотипа: евнухоидное телосложение — высокий рост, длинные конечности, скудное оволосение на лобке и в подмышечных впадинах, гипоплазия молочных желез, половых губ, уменьшение размеров матки и яичников.

Выраженность клинической симптоматики зависит от степени гонадотропной недостаточности.

Для синдрома Кальмана, помимо перечисленных симптомов, характерно нарушение обоняния — аносмия.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают на основании данных гормонального исследования.

Характерно низкое содержание в сыворотке крови лютеинизирующего гормона (ЛГ) — менее 5 МЕ/л, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) — менее 3 МЕ/л и эстрадиола — менее 100 пмоль/л при нормальных концентрациях остальных гормонов.

В зависимости от результатов гормонального исследования выделяют следующие **степени тяжести гонадотропной недостаточности**:
- легкая (ЛГ 3—5 МЕ/л, ФСГ 1,75—3 МЕ/л, эстрадиол 50—70 пмоль/л);
- средняя (ЛГ 1,5—3 МЕ/л, ФСГ 1—1,75 МЕ/л, эстрадиол 30—50 пмоль/л);
- тяжелая (ЛГ менее 1,5 МЕ/л, ФСГ менее 1 МЕ/л, эстрадиол менее 30 пмоль/л).

Рекомендуемые дополнительные методы обследования:
- липидограмма;
- УЗИ органов малого таза (для определения степени гипоплазии матки и яичников);
- исследование минеральной плотности костной ткани (для выявления и профилактики возможных системных нарушений на фоне длительной гипоэстрогении);
- исследование спермограммы супруга и проходимости маточных труб у пациентки — для исключения других факторов бесплодия.

Дифференциальный диагноз

Для дифференциальной диагностики гипоталамической и гипофизарной форм гонадотропной недостаточности используют **пробу с агонистом ГнРГ**:

Трипторелин в/в 100 мкг, однократно.

Проба считается положительной, если в ответ на введение ЛС на 30—45-й минуте исследования отмечается увеличение концентраций ЛГ и ФСГ не менее чем в 3 раза.

При отрицательной пробе диагностируется гипофизарная форма недостаточности, положительная свидетельствует о сохранной функции гипофиза и поражении гипоталамических структур.

Клинические рекомендации

Лечение бесплодия при гонадотропной недостаточности складывается из двух этапов:
- подготовительный этап;
- индукция овуляции.

Подготовительный этап

На подготовительном этапе проводят циклическую заместительную гормональную терапию (ЗГТ) с целью формирования женского фенотипа, увеличения размеров матки, роста эндометрия, формирования рецепторного аппарата в органах-мишенях, что повышает эффективность последующей стимуляции овуляции.

ЛС выбора:

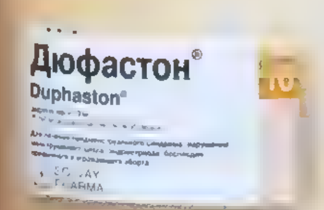
Эстрадиол внутрь 2 мг 1—2 р/сут, с 3—5-го дня менструальноподобной реакции, 15 сут **или**

Дюфастон®

дидрогестерон



Аналог природного прогестерона



- Чистое прогестагенное действие
- Полностью лишен андрогенных и анаболических эффектов
- Показан во всех случаях недостаточности лютеиновой фазы
- Безопасен для матери и плода при длительном применении



Регистрационный номер - П №011987/01-2000

SOLVAY

SOLVAY PHARMA

119991, Москва, ул. Вавилова, 24, 5 этаж
тел.: (095) 411-6911 факс (095) 411-6910
info@solvay-pharma.ru
www.solvay-pharma.ru
www.climax.ru

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1—2 р/сут, с 3—5-го дня менструальноподобной реакции, 15 сут **или**
Этинилэстрадиол внутрь 50 мкг 1—2 р/сут, с 3—5-го дня менструальноподобной реакции, 15 сут.

Затем:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 1—2 р/сут, 10 сут **или**
Норэтистерон внутрь 5 мг 1—2 р/сут, 10 сут **или**
Прогестерон внутрь 100 мг 2—3 р/сут, или во влагалище 100 мг 2—3 р/сут, или в/м 1 мл 2,5% р-ра 1 р/сут, 10 сут.

Альтернативные ЛС:

Эстрадиол 2 мг 1 р/сут, 14 сут

\+

(после окончания курса)

Эстрадиол/дидрогестерон 2 мг/10 мг 1 р/сут, 14 сут

или[1]

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 70 сут

\+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/20 мг 1 р/сут, 14 сут

\+

(после окончания курса)

Плацебо внутрь 1 р/сут, 7 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 11 сут

\+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/норгестрел внутрь 2 мг/500 мкг 1 р/сут, 10 сут.

Затем перерыв 7 суток.

Предпочтительно применение натуральных эстрогенов (эстрадиол, эстрадиола валерат) и гестагенов (дидрогестерон, прогестерон).

Продолжительность подготовительной терапии зависит от выраженности гипогонадизма и составляет 3—12 месяцев.

[1]Применяется при выраженной гипоплазии половых органов.

Индукция овуляции

После завершения первого этапа проводят индукцию овуляции, основные принципы которой — адекватный выбор ЛС и его начальной дозы и тщательный клинико-лабораторный контроль стимулированного цикла.

ЛС выбора на этом этапе являются менотропины:

Менотропины в/м 150—300 МЕ 1 р/сут, в одно и то же время суток, с 3—5-го дня менструальноподобной реакции.

Начальная доза зависит от выраженности гонадотропной недостаточности.

Адекватность дозы оценивается по динамике роста фолликулов (в норме 2 мм/сут). При медленном росте фолликулов дозу повышают на 75 МЕ, при слишком быстром росте — снижают на 75 МЕ.

Введение ЛС продолжают до образования зрелых фолликулов диаметром 18—20 мм, затем:

Гонадотропин хорионический в/м 10 000 ЕД, однократно.

После констатации овуляции проводят поддержку лютеиновой фазы цикла.

ЛС выбора:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 1—3 р/сут, 10—12 сут **или**
Прогестерон внутрь 100 мг 2—3 р/сут, или во влагалище 100 мг 2—3 р/сут, или в/м 1 мл 2,5% р-ра 1 р/сут, 10—12 сут.

Альтернативные ЛС (в отсутствие синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ):

Гонадотропин хорионический в/м 1500—2500 ЕД 1 р/сут на 3-й, 5-й и 7-й дни лютеиновой фазы.

При неэффективности 1-го курса возможно проведение повторных курсов индукции овуляции в отсутствие кист в яичниках.

Альтернативной схемой индукции овуляции является применение **агонистов ГнРГ** (эффективны только при гипоталамической форме), которые вводят в/в с 3—5-го дня менструальноподобной реакции 20—30 дней в пульсирующем режиме (1 доза в течение 1 мин через каждые 89 мин) при помощи специального аппарата.

29—1702

При неэффективности 1-го курса возможно проведение повторных курсов индукции овуляции в отсутствие кист в яичниках.

Оценка эффективности лечения

Критерий эффективности лечения — наступление беременности.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При применении **ЛС для стимуляции овуляции** возможно развитие такого осложнения, как СГЯ. В первые 2—3 дня после отмены или на фоне применения гонадотропинов яичники увеличиваются в 3—5 раз. В их ткани образуются множественные фолликулярные кисты и кисты желтых тел с геморрагическим содержимым, происходит резкий отек стромы, возможны надрывы и разрывы белочной оболочки.

Клинические проявления СГЯ:

- тошнота;
- рвота;
- боли внизу живота;
- слабость;
- в тяжелых случаях в брюшной, плевральной полостях и даже в полости перикарда скапливается жидкость, наблюдается анурия.

Ошибки и необоснованные назначения

Использование при гонадотропной недостаточности для индукции овуляции антиэстрогенов нецелесообразно.

Прогноз

Эффективность лечения зависит от степени гонадотропной недостаточности, возраста женщины, адекватности подготовительной терапии.

При гипофизарной форме гонадотропной недостаточности индукция овуляции менотропинами приводит к наступлению беременности у 70—90% женщин.

При гипоталамической форме индукция овуляции менотропинами эффективна у 70% женщин, индукция пульсирующим введением агониста ГнРГ — у 70—80% женщин.

Синдром поликистозных яичников

Указатель описаний ЛС

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — мультифакторная гетерогенная патология, характеризующаяся нарушениями менструального цикла, хронической ановуляцией, гиперандрогенией, кистозными изменениями яичников и бесплодием.

Эпидемиология

СПКЯ — довольно распространенное гинекологическое заболевание. У женщин репродуктивного возраста СПКЯ встречается в 8—15% случаев, среди всех причин бесплодия это заболевание выявляют в 20—22%, при эндокринном бесплодии — в 50—60%.

Классификация

Условно можно выделить следующие **формы СПКЯ**:
- центрального происхождения;
- надпочечникового происхождения;
- яичникового происхождения.

Этиология и патогенез

Этиология СПКЯ до настоящего времени остается предметом научной дискуссии. Предполагают наличие генетически обусловленных дефектов, вызывающих нарушения функции в различных звеньях системы гипоталамус — гипофиз — яичники — надпочечники.

Так, известны генетические мутации, приводящие к повреждению рецептора инсулина, следствием чего является развитие СПКЯ на фоне инсулинорезистентности.

Мутация гена, кодирующего фермент 21-гидроксилазу, приводит к развитию вторичного СПКЯ на фоне надпочечниковой гиперандрогении.

Провоцирующими факторами, приводящими к реализации генетических дефектов, могут быть:
- стресс;
- хроническая инфекция;
- ожирение.

Патогенез СПКЯ остается неясным, несмотря на большое количество исследований в этой области

Ведущей является центральная теория патогенеза, согласно которой патологическое состояние

объясняется нарушениями пульсирующего ритма выделения ГнРГ и, как следствие, количественными изменениями секреции гонадотропных гормонов: ЛГ и ФСГ.

В ряде исследований убедительно доказано, что определенную роль в патогенезе СПКЯ играет инсулинорезистентность и, как следствие, гиперинсулинемия, приводящая к усилению продукции яичниковых андрогенов.

Длительно существующая дисфункция коркового вещества надпочечников, обусловленная генетическими мутациями, также может способствовать нарушению центральной регуляции функции яичников и приводить к развитию вторичного СПКЯ.

Таким образом, кистозные изменения яичников являются симптомом, который всегда сопутствует нарушению деятельности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Можно выделить следующие **последовательные звенья патогенеза СПКЯ**:

- нарушение функциональной активности периферической железы — яичника, надпочечника или деятельности центральных структур;
- нарушение циклической секреции ГнРГ;
- нарушение секреции гонадотропных гормонов гипофиза;
- нарушение фолликулогенеза и стероидогенеза в яичниках;
- усугубление дисфункции гипоталамо-гипофизарных структур.

Вследствие этого процесса разрушаются механизмы реализации прямых и обратных связей в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, фолликулярный аппарат яичников подвергается воздействию асинхронных выбросов гонадотропинов, в результате чего стимулируется рост множества фолликулов, находящихся на разных стадиях развития и обладающих различной чувствительностью к гонадотропинам.

Часть фолликулов атрезируется, часть — лютеинизируется под воздействием ЛГ, яичники кистозно изменяются, капсула их утолщается.

Клинические признаки и симптомы

Для СПКЯ характерен полиморфизм клинических и лабораторных признаков.

Наиболее часто встречается сочетание следующих симптомов:

- нарушение менструального цикла:
  - — олигоменорея;
  - — дисфункциональные маточные кровотечения;
  - — вторичная аменорея;
- ановуляция;
- бесплодие;
- гирсутизм;
- нарушение жирового обмена.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Обязательно проводится **гормональное исследование**: на 3—5-й день менструальноподобной реакции исследуют уровни в крови ЛГ, ФСГ, пролактина, тестостерона, надпочечниковых андрогенов — дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭА-С), 17-оксипрогестерона.

Для СПКЯ характерны индекс ЛГ/ФСГ более 2,5—3 за счет повышения уровня ЛГ, гиперандрогенемия.

При **УЗИ** определяются увеличенные яичники, множество кист диаметром 8—10 мм, уплотнение стромы, утолщение капсулы.

Измерение индекса массы тела и отношения окружности талии к окружности бедер (в норме 0,8 и менее) проводят для выявления инсулинорезистентности.

Дополнительно при подозрении на инсулинорезистентность проводят **тест на толерантность к глюкозе** с определением уровней инсулина и глюкозы до нагрузки и после нее.

При подозрении на надпочечниковое происхождение СПКЯ рекомендуется:

- генетическая консультация;
- HLA-генотипирование;
- обследование супруга для исключения носительства мутации гена, кодирующего фермент 21-гидроксилазу, и выявление риска рождения ребен-

ка, больного адреногенитальным синдромом.

Для исключения других факторов бесплодия показано:

- исследование проходимости маточных труб;
- исследование спермограммы супруга.

С целью дифференциальной диагностики источника гиперандрогении проводят пробу с адренокортикотропным гормоном (АКТГ), для выявления центральных нарушений — пробу с дифенином.

Пробу с АКТГ проводят для дифференциальной диагностики с гиперандрогенией, вызванной мутацией гена, кодирующего фермент 21-гидроксилазу в надпочечниках (диагностика стертых и латентных форм адреногенитального синдрома):

Тетракозактид в/м 1 мг, однократно.

До введения ЛС и через 9 ч в сыворотке крови определяют уровень кортизола и 17-оксипрогестерона, по специальной формуле вычисляют коэффициент, значения которого не должны превышать 0,069. При отрицательной пробе пациент не является носителем мутации гена 21-гидроксилазы.

Пробу с фенитоином проводят для выявления центральных форм поликистоза яичников и определения возможности лечения с помощью ЛС нейромедиаторного действия:

Фенитоин внутрь 0,117 г 3 р/сут, 3 сут.

Уровень ЛГ и тестостерона определяют до приема фенитоина и после окончания приема. Проба считается положительной, если происходит снижение уровня ЛГ и тестостерона.

Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить дифференциальную диагностику СПКЯ с другими заболеваниями, при которых имеются нарушение менструального цикла, гиперандрогения и бесплодие, — адреногенитальным синдромом, опухолями надпочечников и яичников, синдромом Иценко—Кушинга.

Клинические рекомендации

Лечение бесплодия при СПКЯ проводят в 2 этапа:

- первый этап — подготовительный;
- второй этап — стимуляция овуляции.

Подготовительный этап

Схемы подготовительной терапии зависят от клинико-патогенетической формы СПКЯ.

При СПКЯ и ожирении показаны ЛС, способствующие снижению инсулинорезистентности.

ЛС выбора:

Метформин внутрь 500 мг 3 р/сут, 3—6 мес.

Альтернативные ЛС:

Орлистат внутрь 120 мг 3 р/сут, 3—6 мес.

При яичниковой форме СПКЯ и высоком уровне ЛГ применяют ЛС, способствующие снижению чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы до полного подавления функции яичников (уровень эстрадиола в сыворотке крови менее 70 пмоль/л).

ЛС выбора:

Бусерелин, спрей, 150 мкг в каждую ноздрю 3 р/сут с 21-го или 2-го дня менструального цикла, 1—3 мес ***или***
Лейпрорелин п/к 3,75 мг 1 раз в 28 сут с 21-го или 2-го дня менструального цикла, 1—3 мес ***или***
Трипторелин п/к 3,75 мг 1 раз в 28 сут или 0,1 мг 1 р/сут с 21-го или 2-го дня менструального цикла, 1—3 мес.

Альтернативные ЛС:

Этинилэстрадиол/диеногест внутрь 30 мкг/2 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, 3—6 мес ***или***
Этинилэстрадиол/ципротерон внутрь 35 мкг/2 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, 3—6 мес.

Принципиального значения применение агонистов ГнРГ с 21-го или 2-го дня цикла не имеет, однако 1-я схема предпочтительнее, т.к. при ее использовании не образуются кисты яичников. При назначении со 2-го дня цикла фаза активации,

предшествующая фазе подавления, в механизме действия агониста ГнРГ совпадает с фолликулиновой фазой цикла и может вызвать образование кист в яичниках.

При надпочечниковой форме СПКЯ показано назначение ГКС:

Дексаметазон внутрь 0,25—1 мг 1 р/сут, 3—6 мес **или**
Метилпреднизолон внутрь 2—8 мг 1 р/сут, 3—6 мес **или**
Преднизолон внутрь 2,5—10 мг 1 р/сут, 3—6 мес.

При центральной форме СПКЯ применяют противосудорожные ЛС.

ЛС выбора:

Фенитоин внутрь 0,117 г 1—2 р/сут, 3—6 мес.

Альтернативные ЛС:

Карбамазепин внутрь 100 мг 2 р/сут, 3—6 мес.

Индукция овуляции

На втором этапе проводят индукцию овуляции.

ЛС и схемы их введения определяют с учетом клинико-лабораторных характеристик пациенток. Во время индукции овуляции проводят тщательное наблюдение за стимулированным циклом с использованием УЗИ и гормонального профиля.

Индукция овуляции кломифеном показана при недлительном анамнезе заболевания у молодых женщин с достаточным уровнем эстрогенов (эстрадиол сыворотки крови 150 пмоль/л и более) и невысоких значениях ЛГ (15 МЕ/л и менее):

Кломифен внутрь 100 мг 1 р/сут, в одно и то же время суток, с 5-го по 9-й день менструального цикла.

Контрольное УЗИ проводят на 10-й день цикла, оценивают диаметр доминантного фолликула и толщину эндометрия. В дальнейшем УЗИ проводят через день, при размере лидирующего фолликула более 16 мм — ежедневно.

Альтернативные ЛС (при выраженном антиэстрогенном эффекте):

Кломифен внутрь 100 мг 1 р/сут, в одно и то же время суток, с 5-го по 9-й день менструального цикла

\+

Эстрадиол внутрь 2 мг 2 р/сут с 10-го по 15-й день менструального цикла **или**
Этинилэстрадиол внутрь 50 мкг 2 р/сут с 10-го по 15-й день менструального цикла

или

Кломифен внутрь 100 мг 1 р/сут, в одно и то же время суток, с 3-го по 7-й день менструального цикла

\+

Менотропины в/м 75—150 МЕ 1 р/сут, в одно и то же время суток, с 7—8-го дня менструального цикла **или**
Фоллитропин альфа в/м 75—150 МЕ 1 р/сут, в одно и то же время суток, с 7—8-го дня менструального цикла.

Стимуляция овуляции гонадотропинами показана в отсутствие адекватного фолликулогенеза после стимуляции кломифеном, при наличии выраженного периферического антиэстрогенного эффекта, недостаточной эстрогенной насыщенности. Может проводиться как у молодых пациенток, так и у женщин в позднем репродуктивном возрасте.

ЛС выбора:

Менотропины в/м 150—225 МЕ 1 р/сут, в одно и то же время суток, с 3—5-го дня менструального цикла, 7—15 сут **или**
Урофоллитропин в/м 150—225 МЕ 1 р/сут, в одно и то же время суток, с 3—5-го дня менструального цикла, 7—15 сут.

Альтернативные ЛС (при высоком риске СГЯ):

Фоллитропин альфа в/м 100—150 МЕ, в одно и то же время суток, 1 р/сут с 3—5-го дня менструального цикла, 7—15 сут.

Индукция овуляции гонадотропинами с применением агонистов ГнРГ показана при СПКЯ с высоким уровнем ЛГ в сыворотке крови (более 15 МЕ/л).

ЛС выбора:

Бусерелин, спрей, 150 мкг в каждую ноздрю 3 р/сут с 21-го дня менструального цикла **или**
Лейпрорелин п/к 3,75 мг однократно на 21-й день менструального цикла **или**

Трипторелин п/к 3,75 мг однократно на 21-й день менструального цикла или 0,1 мг 1 р/сут с 21-го дня менструального цикла

+

Менотропины в/м 225—300 МЕ 1 р/сут, в одно и то же время суток, со 2—3-го дня последующего менструального цикла.

Альтернативные ЛС (при высоком риске СГЯ):

Менотропины в/м 150—225 МЕ 1 р/сут, в одно и то же время суток, со 2—3-го дня менструального цикла ***или***
Фоллитропин альфа в/м 150—225 МЕ 1 р/сут, в одно и то же время суток, со 2—3-го дня менструального цикла

+

Ганирeликс п/к 0,25 мг 1 р/сут с 5—7-го дня применения гонадотропинов (при достижении доминантным фолликулом размеров 13—14 мм) ***или***
Цетрореликс п/к 0,25 мг 1 р/сут с 5—7-го дня применения гонадотропинов (при достижении доминантным фолликулом размеров 13—14 мм).

Индукция овуляции также показана **пациенткам позднего репродуктивного возраста** (при слабом ответе яичников на гонадотропные ЛС).

ЛС выбора:

Менотропины в/м 225 МЕ 1 р/сут, в одно и то же время суток, с 3—5-го дня менструального цикла

+

Трипторелин п/к 0,1 мг 1 р/сут со 2-го дня менструального цикла.

Альтернативные ЛС:

Трипторелин п/к 0,1 мг 1 р/сут со 2-го дня менструального цикла

+

Фоллитропин альфа в/м 200—225 МЕ 1 р/сут, в одно и то же время суток, с 3—5-го дня менструального цикла.

Во всех схемах с применением гонадотропинов адекватность дозы последних оценивают по динамике роста фолликулов (в норме 2 мм/сут). При медленном росте фолликулов дозу увеличивают на 75 МЕ, при слишком быстром росте — снижают на 75 МЕ.

Во всех схемах при наличии зрелого фолликула диаметром 18—20 мм, толщине эндометрия не менее 8 мм терапию прекращают, назначают:

Гонадотропин хорионический в/м 10 000 ЕД, однократно.

После констатации овуляции проводят поддержку лютеиновой фазы цикла.

ЛС выбора:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 1—3 р/сут, 10—12 сут ***или***
Прогестерон внутрь 100 мг 2—3 р/сут, или во влагалище 100 мг 2—3 р/сут, или в/м 1 мл 25% р-ра 1 р/сут, 10—12 сут.

Альтернативные ЛС (в отсутствие СГЯ):

Гонадотропин хорионический в/м 1500—2500 ЕД 1 р/сут на 3-й, 5-й и 7-й дни лютеиновой фазы.

Оценка эффективности лечения

Наступление беременности.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При применении **кломифена** у большинства пациенток развивается периферический антиэстрогенный эффект, заключающийся в отставании роста эндометрия от роста фолликула и снижении количества цервикальной слизи.

При применении **гонадотропинов**, особенно менотропинов, возможно развитие СГЯ.

Назначение **агонистов ГнРГ** повышает риск развития СГЯ, также могут отмечаться симптомы дефицита эстрогенов — приливы, сухость кожи и слизистых оболочек.

Ошибки и необоснованные назначения

Не допускается проведение индукции овуляции любыми ЛС без ультразвукового мониторинга.

Нецелесообразно начинать индукцию овуляции при наличии кистозных образо-

ваний в яичниках диаметром более 15 мм, толщине эндометрия более 5 мм.

Индукция овуляции кломифеном не показана в следующих ситуациях:

- при гипоэстрогении (уровень эстрадиола в сыворотке крови менее 150 пмоль/л);
- после предварительной подготовки агонистами ГнРГ (в результате снижения чувствительности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы развивается гипоэстрогения);
- женщинам старшего репродуктивного возраста при длительном анамнезе заболевания и высоком уровне ЛГ в сыворотке крови (более 15 МЕ/л).

Нецелесообразно увеличивать дозу кломифена до 150 мг/сут при проведении повторных курсов стимуляции, т.к. при этом усиливается негативный периферический антиэстрогенный эффект.

Не рекомендуется проводить подряд более 3 курсов стимуляции кломифеном, при неэффективности лечения необходимо применять гонадотропины.

Нерационально проводить индукцию овуляции менотропинами без включения в схемы агонистов ГнРГ при высоких уровнях ЛГ (более 15 МЕ/л), т.к. образуются «паразитарные» пики ЛГ, приводящие к лютеинизации неовулирующих фолликулов.

Не рекомендуется проводить длительную подготовку агонистами ГнРГ перед индукцией овуляции у женщин старше 35 лет из-за риска гипerторможения репродуктивной системы.

Нецелесообразно применять схемы с агонистами ГнРГ при высоком риске развития СГЯ.

При возникновении СГЯ не показана поддержка лютеиновой фазы цикла менотропинами.

Прогноз

Эффективность лечения бесплодия при СПКЯ зависит от:

- клинико-гормональных особенностей течения заболевания;
- возраста женщины;
- адекватности подготовительной терапии;
- правильности подбора схемы индукции овуляции.

У 30% молодых женщин с недлительным анамнезом заболевания удается достичь наступления беременности после подготовительного лечения без проведения индукции овуляции.

Эффективность стимуляции овуляции **кломифеном** не превышает 30% беременностей на женщину, 40% пациенток с СПКЯ являются кломифенрезистентными.

Применение **менотропина** и **урофоллитропина** позволяет достичь беременности у 45—50% женщин, однако эти ЛС повышают риск развития осложнений индукции овуляции.

Использование **фоллитропина альфа** по сравнению с менотропинами позволяет уменьшить риск развития СГЯ, многоплодной и неразвивающейся беременности в 3 раза.

Наиболее эффективными являются схемы с применением **агонистов ГнРГ**, позволяющие избежать «паразитарных» пиков ЛГ — до 60% беременностей на женщину, однако при использовании этих ЛС отмечается наиболее высокий риск развития осложнений — тяжелые формы СГЯ, многоплодие.

Применение **антагонистов ГнРГ** не менее эффективно, но не сопряжено с высоким риском развития СГЯ.

Яичниковая недостаточность

Указатель описаний ЛС

Яичниковая недостаточность (гипергонадотропная аменорея) — форма эндокринного бесплодия, характеризующаяся первичным повреждением яичников, заключающимся в отсутствии фолликулярного аппарата или нарушении его способности к адекватной реакции на стимуляцию гонадотропинами.

Эпидемиология

Синдром истощения яичников и синдром резистентности яичников встречается у 10% женщин с аменореей. Дисгенезия гонад встречается в 1 случае на 10—12 тыс. новорожденных.

Классификация

Выделяют следующие формы яичниковой недостаточности:

- синдром истощения яичников;
- синдром резистентных яичников;
- дисгенезия гонад.

Этиология и патогенез

Причинами развития яичниковой недостаточности могут быть:

- генетические нарушения — синдром Шерешевского—Тернера (дисгенезия гонад) — замещение яичников соединительнотканными тяжами, причиной развития которого являются патологические нарушения кариотипа (X0), а также мутация кодирующего функцию рецептора к ФСГ гена, приводящая к резистентности фолликулярного аппарата;
- аутоиммунные процессы (аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит и др.), приводящие к появлению антиовариальных антител;
- ятрогенные причины — лучевая терапия, оперативные вмешательства на яичниках, химиотерапия;
- хронические оофориты, особенно туберкулезной этиологии.

Повреждение рецепторного аппарата фолликулов (особенно рецептора к ФСГ) вследствие указанных причин приводит к отсутствию ответа на эндогенные выбросы гонадотропинов, прекращению роста фолликулов, ановуляции, гипоэстрогении, что по принципу обратной

связи вызывает повышенную секрецию гонадотропных гормонов гипофизом.

Клинические признаки и симптомы

Характерны жалобы на приливы, нарушения менструальной функции по типу олиго- или аменореи, бесплодие.

Аменорея может быть как первичной (при дисгенезии гонад), так и вторичной.

Для пациенток с дисгенезией гонад характерен низкий рост, наличие «стигм» — аркообразное небо, крыловидные складки на шее, широкая грудная клетка *(см. главу «Задержка полового развития»)*.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика яичниковой недостаточности основана на данных гормонального исследования:

- высокие уровни гонадотропных гормонов, особенно ФСГ (более 20 МЕ/л);
- гипоэстрогения (менее 100 пмоль/л).

При яичниковой недостаточности проба с гестагенами отрицательная, циклическая гормональная проба — положительная.

Прогестероновая проба:

Дидрогестерон внутрь 20 мг/сут, 14 сут.

Проба считается положительной, если после отмены ЛС возникает менструальноподобное кровотечение.

Проба с эстрогенами-гестагенами в циклическом режиме:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 2 р/сут (до достижения толщины эндометрия по данным УЗИ 8—10 мм).

Затем добавить дидрогестерон:

Дидрогестерон внутрь 20 мг/сут, 14 сут.

Положительная проба — возникновение менструальноподобного кровотечения после отмены ЛС.

Рекомендуемые методы обследования:

- УЗИ органов малого таза (отмечается гипоплазия матки, тонкий эндометрий, при дисгенезии гонад — яичники в виде тяжей, при истощении яичников — гипоплазия яичников, отсутствие фолликулярного аппарата, при резистентных яичниках фолликулярный аппарат сохранен);
- цитогенетическое исследование (при подозрении на дисгенезию гонад);
- липидограмма, исследование минеральной плотности костной ткани (для своевременной профилактики системных нарушений, связанных с дефицитом эстрогенов).

Клинические рекомендации

При наличии Y-хромосомы в кариотипе необходимо лапароскопическое удаление гонад.

Стимуляция овуляции с целью лечения бесплодия не показана.

Единственным методом достижения беременности является перенос оплодотворенной донорской яйцеклетки в полость матки (донация).

Донация складывается из 2 этапов:

- подготовительный этап, целью которого является увеличение размеров матки, рост эндометрия, формирование рецепторного аппарата в матке;
- цикл донации.

Подготовительный этап

На подготовительном этапе показано проведение циклической ЗГТ.

ЛС выбора:

Эстрадиол внутрь 2 мг 1—2 р/сут с 3—5-го дня менструальноподобной реакции, 15 сут ***или***
Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1—2 р/сут с 3—5-го дня менструальноподобной реакции, 15 сут ***или***
Этинилэстрадиол внутрь 50 мкг 1—2 р/сут с 3—5-го дня менструальноподобной реакции, 15 сут.

Затем:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 1—2 р/сут, 10 сут ***или***
Норэтистерон внутрь 5 мг 1—2 р/сут, 10 сут ***или***
Прогестерон внутрь 100 мг 2—3 р/сут, или во влагалище 100 мг 2—3 р/сут,

или в/м 1 мл 25% р-ра 1 р/сут, 10 сут.

Альтернативные ЛС:

Эстрадиол 2 мг 1 р/сут, 14 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиол/дидрогестерон 2 мг/10 мг 1 р/сут, 14 сут

или[1]

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 70 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/20 мг 1 р/сут, 14 сут

+

(после окончания курса)

Плацебо внутрь 1 р/сут, 7 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 11 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/норгестрел внутрь 2 мг/500 мкг 1 р/сут, 10 сут.

Затем перерыв 7 суток.

Предпочтительно применение натуральных эстрогенов (эстрадиол, эстрадиола валерат) и гестагенов (дидрогестерон, прогестерон).

Продолжительность подготовительной терапии зависит от выраженности гипогонадизма и составляет 3—6 месяцев.

Цикл донации

Эстрадиол внутрь 2 мг 1 р/сут с 1-го по 5-й день менструального цикла ***или***

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут с 1-го по 5-й день менструального цикла

+

(после окончания курса)

Эстрадиол внутрь 2 мг 2 р/сут с 6-го по 10-й день менструального цикла ***или***

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 2 р/сут с 6-го по 10-й день менструального цикла

+

(после окончания курса)

Эстрадиол внутрь 2 мг 3 р/сут с 11-го по 15-й день менструального цикла (под контролем УЗИ) ***или***

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 3 р/сут с 11-го по 15-й день менструального цикла (под контролем УЗИ).

При толщине эндометрия 10—12 мм **со дня введения менотропинов донору**:

Эстрадиол внутрь 2 мг 3 р/сут ***или***

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 3 р/сут

+

Прогестерон внутрь 100 мг 1 р/сут.

Со дня получения овоцитов донора:

Эстрадиол внутрь 2 мг 3—4 р/сут ***или***

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 3—4 р/сут

+

Прогестерон внутрь 100 мг 2 р/сут.

Со дня переноса эмбрионов в матку применяют:

Эстрадиол внутрь 2 мг 3—4 р/сут, 12—14 сут ***или***

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 3—4 р/сут, 12—14 сут

+

Прогестерон внутрь 200 мг 2—3 р/сут или в/м 1—2 мл 2,5% р-ра 1 р/сут, 12—14 сут.

При положительном тесте на беременность ЗГТ эстрогенами и гестагенами в прежней дозе продолжают до 12—15-й недели беременности (желательно под контролем уровней эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови). После 15-й недели ЛС постепенно отменяют.

Схемы стимуляции суперовуляции у донора аналогичны тем, которые применяются в циклах индукции овуляции при СПКЯ — «чистые» схемы с менопаузальными и рекомбинантными гонадотропинами, схемы с агонистами и антагонистами ГнРГ. Выбор тактики определяется индивидуально.

[1] Применяется при выраженной гипоплазии половых органов.

Оценка эффективности лечения

Эффективность одной попытки цикла донации около 30%.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При приеме **эстрогенов** возможны:
- головная боль, мигрень;
- нагрубание молочных желез;
- диспептические явления;
- повышение массы тела.

При приеме **прогестерона** возможны сонливость, головокружение, при в/м введении ЛС — инфильтраты, абсцесс ягодиц, тромбоэмболия, тромбофлебиты.

Ошибки и необоснованные назначения

При яичниковой недостаточности применение индукторов овуляции не показано, т.к. поврежден рецепторный аппарат фолликулов и нет ответа как на эндогенные, так и на экзогенно вводимые гонадотропины.

Нецелесообразно использовать на подготовительном этапе КПК.

В связи с отсутствием желтых тел в яичниках не обосновано с целью стимуляции желтых тел проводить гормональную поддержку хорионическим гонадотропином после переноса донорских эмбрионов.

Прогноз

Эффективность переноса донорских эмбрионов достигает 25—30% на попытку. Эффективность не зависит от причины возникновения яичниковой недостаточности, а определяется возрастом женщины, «качеством» донорских ооцитов и адекватностью подготовки эндометрия к имплантации.

Литература

1. *Агонисты гонадолиберина: теория и практика: Материалы международного симпозиума. М., 1994.*
2. *Назаренко Т.А. Женское бесплодие, обусловленное нарушением процесса овуляции: Автореф. дис. ... д.м.н. 1998.*
3. *Назаренко Т.А., Дуринян Э.Р. Принципы и схемы стимуляции овуляции при бесплодии, обусловленном нарушением функции гипоталамо-гипофизарной системы. Акуш. гин., 1996; 5: 46—49.*
4. *Репродуктивная эндокринология. Под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе. В 2 тт. Пер. с англ. М.: Медицина, 1998.*
5. *Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия. Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова. М.: Медицинское информационное агентство, 2000.*
6. *Эндокринное бесплодие у женщин. Диагностика и лечение. Серия работ под ред. В.И. Кулакова. М., 2000.*

Трубно-перитонеальное бесплодие

Указатель описаний ЛС

Трубно-перитонеальное бесплодие — бесплодие, обусловленное морфо-функциональными нарушениями проходимости маточных труб вследствие врожденной патологии или формирования соединительнотканных сращений между висцеральной и париетальной брюшиной малого таза.

Эпидемиология

Трубно-перитонеальное бесплодие у женщин занимает ведущее место в структуре бесплодного брака, частота его выявления варьирует от 35 до 60%.

Классификация

Принято выделять **2 основные формы трубно-перитонеального бесплодия**:

- нарушение функции маточных труб:
  - — гипертонус;
  - — гипотонус;
  - — дискоординация;
- органические поражения маточных труб:
  - — врожденный стеноз;
  - — приобретенная непроходимость;
  - — стерилизация.

Этиология и патогенез

Причины формирования трубно-перитонеального бесплодия:

- перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза;
- внутриматочные манипуляции, в т.ч. искусственные аборты, диагностические выскабливания и т.д.;
- перенесенные оперативные вмешательства на органах малого таза и брюшной полости;
- эндометриоз.

Формирование соединительнотканных сращений между висцеральной и париетальной брюшиной малого таза способствует изменению не только анатомического, но и функционального состояния внутренних половых органов и всех органов малого таза. Это приводит к нарушениям механизмов овуляции, восприятия яйцеклетки и ее транспорта. Спаечный процесс в малом тазу может явиться причиной полиорганных

нарушений и пусковым механизмом формирования множества дополнительных факторов женского бесплодия — частичного или полного нарушения проходимости маточных труб, приобретенной патологии матки, шейки матки и яичников, эндометриоза, нейро-эндокринного дисбаланса в виде хронической ановуляции и т.д.

Клинические признаки и симптомы

Основное клиническое проявление трубно-перитонеального бесплодия — отсутствие беременности при регулярной половой жизни без предохранения.

При выраженном спаечном процессе в малом тазу, эндометриозе и хроническом воспалительном процессе пациенток могут беспокоить:

- периодические боли внизу живота;
- дисменорея;
- нарушение функции кишечника;
- диспареуния.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Основные методы обследования в диагностике трубно-перитонеального бесплодия:

- лапароскопия (трансабдоминальная и трансвагинальная);
- гистеросальпингография;
- контрастная эхогистеросальпингоскопия;
- УЗИ органов малого таза.

Лапароскопия — наиболее точный метод диагностики трубно-перитонеального бесплодия, который позволяет визуально оценить состояние органов малого таза, проходимость маточных труб, степень распространения спаечного процесса в малом тазу и выявить дополнительную сопутствующую патологию органов малого таза (наружный генитальный эндометриоз, миому матки, кисты яичников и т.д.).

В зависимости от состояния маточных труб, выраженности и локализации спаек выделяют **4 степени распространения спаечного процесса** (по Hulka и соавт., 1998):

- **I степень** — спайки минимальные, плоскостные, бессосудистые. Маточные трубы проходимы, складчатость слизистой оболочки маточных труб сохранена;
- **II степень** — спайки тонкие, бессосудистые или маловаскуляризованные, более 50% поверхности яичника свободна от спаек. Возможна окклюзия дистального отдела маточной трубы, но фимбриальный отдел и складчатость слизистой оболочки маточных труб сохранены;
- **III степень** — спайки плотные, васкуляризованные, свободно менее 50% поверхности яичника, окклюзия дистального отдела маточной трубы, складчатость эндосальпинкса разрушена;
- **IV степень** — спайки плотные, васкуляризованные, поверхность яичника из-за спаек не видна, маточная труба в виде сактосальпинкса или гидросальпинкса, складчатость слизистой оболочки маточных труб разрушена.

Гистеросальпингография — основной метод диагностики патологии полости матки (полипы эндометрия, гиперплазия эндометрия, внутриматочные синехии, пороки развития, субмукозные миомы матки), который позволяет охарактеризовать состояние слизистой оболочки маточных труб (складчатость, гидросальпинксы, спайки, в т.ч. в ампулярном отделе), сделать предположение (но не достоверно оценить) о наличии перитубарных спаек и характере их распространения. В отсутствие гидросальпинксов больших размеров достоверность результатов составляет 60—80%.

УЗИ органов малого таза позволяет выявить гидросальпинксы больших размеров.

Дифференциальный диагноз

При подозрении на трубно-перитонеальное бесплодие прежде всего необходимо исключить воспалительный процесс специфической этиологии — туберкулез половых органов.

Клинические рекомендации

Лечение трубно-перитонеального бесплодия складывается из нескольких этапов.

Первый этап — эндоскопическая диагностика и хирургическая коррекция патологических изменений органов малого таза.

Второй этап — раннее восстановительное лечение с 1—2-х суток после хирургического вмешательства в течение 3—10 дней. Применяют медикаментозные и немедикаментозные **методы лечения**:

- фармакотерапия:
  - — антибактериальная терапия;
  - — инфузионная терапия (растворы коллоидов и кристаллоидов);
  - — иммунокорригирующая терапия;
- немедикаментозное лечение:
  - — физиотерапия;
  - — эфферентные методы лечения — плазмаферез, эндоваскулярное лазерное облучение крови, озонотерапия крови;
  - — фитотерапия;
  - — гирудотерапия.

Третий этап — отсроченное восстановительное лечение с учетом эндоскопического диагноза и результатов патоморфологического исследования эндометрия (продолжительность 1—3 месяца). Применяют медикаментозные и немедикаментозные **методы лечения**:

- фармакотерапия:
  - — комбинированные пероральные контрацептивы с низким содержанием эстрогенов, гестагенов;
  - — гестагены;
  - — агонисты ГнРГ;
- немедикаментозное лечение (при хронических рецидивирующих сальпингитах):
  - — физиотерапия (методика и число процедур подбирается индивидуально);
  - — эфферентные методы лечения.

Четвертый этап — дополнительное обследование пациенток после реконструктивно-пластических операций на маточных трубах путем проведения контрольных гистеросальпингографии, эхогистеросальпингографии или лапароскопии. При подтверждении проходимости маточных труб пациенткам разрешается половая жизнь без предохранения на фоне ультразвукового мониторинга фолликулогенеза с целью достижения беременности. Продолжительность не более 6 месяцев.

Пятый этап — период ожидания наступления беременности: контролируемая индукция овуляции в течение не более 4 циклов. ЛС и схемы их введения определяются с учетом клинико-лабораторных характеристик пациенток.

Допустимы следующие схемы:

- индукция овуляции кломифеном;
- стимуляция овуляции гонадотропинами.

Во время индукции овуляции проводят тщательный ультразвуковой и гормональный мониторинг стимулированного цикла.

В отсутствие наступления спонтанной беременности в течение 6 месяцев или сохраняющемся нарушении проходимости маточных труб при контрольном обследовании на 4-м этапе рекомендуется применение методов вспомогательной репродукции (экстракорпоральное оплодотворение).

Антибактериальная терапия

Для снижения риска развития послеоперационных осложнений во время операционных осложнений во время операции и в раннем послеоперационном периодах рекомендовано в/в введение одной терапевтической дозы антибиотиков широкого спектра действия. Это позволяет снизить риск развития послеоперационных инфекционных осложнений в среднем на 10—30%.

Неблагоприятное влияние на исход оперативного вмешательства оказывают следующие факторы:

- наличие хронических очагов инфекции:
  - — эрозии шейки матки;
  - — хронический эндометрит;
  - — сальпингоофорит;
  - — ЗППП;
- длительное и травматичное вмешательство;
- большая кровопотеря.

Необходимость продолжения антибактериальной терапии в послеоперационном

периоде зависит от перечисленных выше факторов, а также от осложнений послеоперационного периода (состояния пациентки, температуры тела, результатов клинического исследования крови).

ЛС выбора:

Цефазолин в/в или в/м 1—2 г 3 р/сут, 5—10 сут **или**
Цефуроксим в/в или в/м 1,5 г 3 р/сут, 5—10 сут

±

Метронидазол в/в 100 г 3 р/сут, 5—10 сут

или

Цефепим в/в или в/м 1—2 г 2 р/сут **или**
Цефоперазон в/в или в/м 1—2 г 2 р/сут **или**
Цефотаксим в/в или в/м 1—2 г 2 р/сут.

Альтернативные ЛС:

Азитромицин внутрь 0,5 г 2 р/сут, 5—10 сут **или**
Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г 3 р/сут, 5—10 сут **или**
Ампициллин/сульбактам в/в или в/м 1,5 г 3 р/сут, 5—10 сут **или**
Доксициклин внутрь 0,1 г 2 р/сут, 5—10 сут **или**
Имипенем/циластатин в/в или в/м 0,5—1 г 2—3 р/сут, 5—10 сут **или**
Меропенем в/в 0,5—1 г 2—3 р/сут, 5—10 сут **или**
Офлоксацин в/в 0,2 г 2 р/сут, 5—10 сут **или**
Рокситромицин внутрь 0,15 г 2 р/сут, 5—10 сут

±

Метронидазол внутрь 0,25 г 3 р/сут, 5—10 сут.

При применении антибиотиков обязательно назначение противогрибковых средств:

Итраконазол внутрь 100 мг 2 р/сут, 5—10 сут **или**
Нистатин внутрь 500 000 ЕД 4 р/сут, 5—10 сут **или**
Флуконазол внутрь 150 мг, однократно.

Иммунотерапия

Иммунокоррегирующую терапию целесообразно начинать за 1—2 дня до оперативного лечения и продолжать в течение 5—10 дней в качестве монотерапии (при спаечном процессе I—II степени в отсутствие признаков хронического воспалительного процесса) или в сочетании с антибактериальной терапией (при спаечном процессе III—IV степени).

ЛС выбора:

Аминодиоксотетрагидрофталазиндион натрия дигидрат в/м 0,1 г/сут, 5 сут, затем 0,1 г через сутки, на курс 5—10 инъекций.

Альтернативные ЛС:

Полиоксидоний в/м 6 мг 1 р/сут, 3 сут, затем 6 мг через сутки, на курс 5—10 инъекций.

Индукция овуляции

Индукция овуляции кломифеном:

Кломифен внутрь 100 мг 1 р/сут, в одно и то же время суток, с 5-го по 9-й день менструального цикла.

Контрольное УЗИ проводят на 10-й день цикла, оценивают диаметр доминантного фолликула и толщину эндометрия. В дальнейшем УЗИ проводят через день, при размере лидирующего фолликула более 16 мм — ежедневно.

Стимуляция овуляции **гонадотропинами** показана в отсутствие адекватного фолликулогенеза после стимуляции кломифеном, при наличии выраженного периферического антиэстрогенного эффекта, недостаточной эстрогенной насыщенности.

ЛС выбора:

Менотропины в/м 150—225 МЕ 1 р/сут, в одно и то же время суток, с 3—5-го дня менструального цикла, 7—15 сут **или**
Урофоллитропин в/м 150—225 МЕ 1 р/сут, в одно и то же время суток, с 3—5-го дня менструального цикла, 7—15 сут.

Альтернативные ЛС (при высоком риске СГЯ):

Фоллитропин альфа в/м 100—150 МЕ 1 р/сут, в одно и то же время суток, с 3—5-го дня менструального цикла, 7—15 сут.

Во всех схемах с применением гонадотропинов адекватность дозы последних оценивают по динамике роста фоллику-

лов (в норме 2 мм/сут). При медленном росте фолликулов дозу увеличивают на 75 МЕ, при слишком быстром росте — снижают на 75 МЕ.

Во всех схемах при наличии зрелого фолликула диаметром 18—20 мм, толщине эндометрия не менее 8 мм терапию прекращают, назначают:

Гонадотропин хорионический в/м 10 000 ЕД, однократно.

После констатации овуляции проводят поддержку лютеиновой фазы цикла.

ЛС выбора:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 1—3 р/сут, 10—12 сут ***или***
Прогестерон внутрь 100 мг 2—3 р/сут, или во влагалище 100 мг 2—3 р/сут, или в/м 1 мл 25% р-ра 1 р/сут, 10—12 сут.

Альтернативные ЛС (в отсутствие СГЯ):

Гонадотропин хорионический в/м 1500—2500 ЕД 1 р/сут на 3-й, 5-й и 7-й дни лютеиновой фазы.

Оценка эффективности лечения

Критерий эффективности лечения — наступление беременности.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Возможные побочные эффекты применения противомикробных ЛС:

- аллергические реакции:
  — крапивница;
  — отек Квинке;
  — эозинофилия;
  — анафилактический шок;
- влияние на ЦНС:
  — головная боль;
  — тремор;
  — судороги;
  — психические расстройства;
- желудочно-кишечные нарушения:
  — боль в животе;
  — тошнота;
  — рвота;
  — диарея;
  — псевдомембранозный колит;
- местные реакции:
  — флебит;
  — тромбофлебит;
- нефрототоксичность;
- ототоксичность;
- нарушение функции печени.

При применении иммуномодуляторов в рекомендуемых дозах побочные реакции не зарегистрированы.

Ошибки и необоснованные назначения

Следует избегать применения пенициллинов в сочетании с сульфаниламидами.

Карбапенемы нельзя применять в сочетании с другими β-лактамами.

При одновременном назначении двух аминогликозидов возможно усиление ото- и нефротоксических эффектов.

Линкозамины не рекомендуется сочетать с макролидами.

Прогноз

Трубно-перитонеальное бесплодие является самой трудной патологией в плане восстановления репродуктивной функции.

При выявлении **спаечного процесса I—II степени** трубно-перитонеальный фактор как единственный фактор бесплодия является маловероятным. Необходимо дополнительное обследование с целью выявления возможных функциональных нейроэндокринных нарушений, при которых требуются гормональная коррекция, исследование спермограммы мужа для выявления патозооспермии. Поэтапная реабилитация позволяет добиться наступления беременности у 40—55% пациенток.

При спаечном процессе III—IV степени прогноз наступления беременности зависит от комплексного влияния многих факторов:

- предоперационной подготовки в виде адекватной санации всех очагов инфекции, лечения эндотоксикоза;
- объема выполненного вмешательства, сохранности фимбриальных отделов

маточных труб и их эпителиального покрова, необходимости проведения сочетанных реконструктивно-пластических операций;

- течения послеоперационного периода.

Проведение **поэтапной реабилитации** приводит к наступлению спонтанной беременности у 10—20% пациенток. В связи с этим при обнаружении выраженных патологических изменений в малом тазу пациенткам следует рекомендовать применение методов вспомогательной репродукции (экстракорпоральное оплодотворение).

Нарушение репродуктивной функции при доброкачественных опухолях и опухолевидных образованиях яичников

Указатель описаний ЛС

Нарушение репродуктивной функции у больных с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников — следствие нарушения взаимосвязи органов регуляции репродуктивной системы, органов, принимающих участие в метаболических процессах, и органов-мишеней.

Эпидемиология

Большинство опухолей яичников являются доброкачественными. По данным различных авторов, они составляют от 66,8 до 90,3% всех новообразований. Доброкачественные опухоли яичников встречаются в основном у женщин репродуктивного возраста (30—40 лет) и в 20% случаев бывают двусторонними, достигая больших размеров.

У каждой 5-й пациентки как основной симптом новообразования яичников отмечается бесплодие.

Классификация

Все доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников у женщин репродуктивного возраста, страдающих бесплодием, подразделяются на:

- эпителиальные опухоли (доброкачественные, пограничные);
- опухоли стромы полового тяжа;
- герминогенные опухоли;
- опухолевидные процессы:
  - — гиперплазия стромы яичника и гипертекоз;
  - — массивный отек яичника;
  - — единичная фолликулярная киста и киста желтого тела;
  - — множественные фолликулярные кисты (поликистозные яичники);
  - — множественные лютеинизированные фолликулярные кисты и/или желтые тела;
  - — эндометриоз;
  - — поверхностные эпителиальные кисты-включения;
  - — простые кисты;

— воспалительные процессы;
— параовариальные кисты.

Наиболее часто встречаются эпителиальные опухоли (серозные и муцинозные).

Этиология и патогенез

В генезе бесплодия при доброкачественных опухолях и опухолевидных образованиях яичников значительную роль играет **сопутствующая патология**:

- органов малого таза:
  - — наружный генитальный эндометриоз;
  - — спаечный процесс в малом тазу;
  - — различные нарушения проходимости маточных труб;
- эндо- и миометрия (встречается в 29,1% случаев при опухолях и 47,5% при опухолевидных образованиях):
  - — внутренний эндометриоз;
  - — гиперплазия эндометрия;
  - — хронический эндометрит;
  - — пороки развития матки;
- заболевания шейки матки (28 и 55,3% соответственно):
  - — эрозия;
  - — лейкоплакия;
  - — эндоцервициты;
- изменения в органах, влияющих на функцию репродуктивной системы:
  - — функциональные и органические поражения гипоталамо-гипофизарной системы;
  - — нарушение функции печени;
  - — снижение содержания витамина Е и каротиноидов в сыворотке крови (у 69% пациенток);
  - — дисгормональные заболевания молочных желез (встречаются в 91,1% случаев при опухолях яичников и 82,8% при опухолевидных образованиях);

Результаты иммунологических исследований (изменение системного и локального иммунитета, наличие антител к фосфолипидам, нарушение свертывающей системы крови, изменение интерферонового статуса), частое сочетание с аутоиммунным тиреоидитом и другими соматическими и гинекологическими заболеваниями свидетельствуют о том, что в природе бесплодия при доброкачественных новообразованиях яичников ведущую роль играют аутоиммунные процессы (аутоиммунный оофорит).

Клинические признаки и симптомы

У большинства пациенток с опухолями и опухолевидными образованиями яичников отсутствуют характерные клинические симптомы, присущие какой-либо одной опухоли.

Из клинических особенностей следует отметить:

- отягощенную наследственность;
- высокую частоту перенесенных воспалительных и инфекционных заболеваний (96,1%), при этом у 90% пациенток в анамнезе имеется не одно, а несколько перенесенных заболеваний;
- нарушение менструальной функции;
- снижение детородной функции;
- заболевания ЩЖ;
- сочетанные изменения в органах-мишенях (молочные железы, матка, шейка матки);
- поливалентная аллергия;
- укорочение репродуктивного периода.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика доброкачественных и опухолевидных образований яичников базируется на основании системного подхода при проведении комплексного клинико-лабораторного обследования и включает:

- тщательный сбор анамнестических данных (наследственные, инфекционные, соматические и гинекологические заболевания);
- аллергологический анамнез;
- жалобы с подробной характеристикой болевого синдрома, менструальной и генеративной функций;
- бимануальное исследование;
- кольпоскопию;

- микробиологическое исследование содержимого цервикального канала и влагалища;
- обследование для выявления заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП);
- оценку функционального состояния яичников — по тестам функциональной диагностики;
- обследование супруга (спермограмма, тест на антиспермальные антитела).

Специальные методы исследования и дифференциальная диагностика нозологических образований яичников и сочетанных изменений органов репродуктивной системы включают:

- биохимическое исследование крови (определение концентрации в сыворотке крови витамина А, каротиноидов, белка, прямой фракции и общего уровня билирубина, альбумина, глюкозы, АлАТ, АсАТ, ЩФ, мочевины, креатинина, электролитов (калий, натрий, хлор), кальция, магния, железа, фосфора, холестерина). При повышенном уровне глюкозы или изменении уровня холестерина рекомендуется исследования липидного спектра крови;
- гормональное исследование (определение уровня в сыворотке крови ДЭА-С, ЛГ, пролактина, ФСГ, эстрадиола, тестостерона, кортизола, прогестерона, ТТГ, свободного T_3 и T_4);
- определение уровня в сыворотке крови антигенных маркеров опухолевого роста: СА-125, СА-15-3; СА-19-9; α-фетопротеина (АФП), раково-эмбрионального антигена (РЭА);
- оценку иммунного статуса (исследование клеточного звена иммунитета; определение концентрации иммуноглобулинов классов М, А, G; оценку интерферонового статуса; определение антифосфолипидных антител (к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину, фосфатидилхолину) и определение активности Ca^{2+}/Mg^{2+}-зависимой эндонуклеазы в клетках периферической крови);
- УЗИ органов малого таза (трансабдоминальное и трансвагинальное), при необходимости проведение допплерографии опухолевого образования яичника;
- УЗИ ЩЖ;
- обследование молочных желез (УЗИ и маммография — по показаниям);
- УЗИ органов брюшной полости;
- гистеросальпингографию (позволяет выявить сочетанную патологию в малом тазу, определить состояние маточных труб, косвенно судить о наличии перитубарных спаек и спаечного процесса в малом тазу).

Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить дифференциальную диагностику между следующими заболеваниями:

- доброкачественное, пограничное или злокачественное образование яичника;
- эпителиальное (серозная цистаденома) или ретенционное кистозное образование яичника;
- эндометриоидная киста или киста желтого тела;
- кистозное образование яичника или маточной трубы сактосальпинкс (гидросальпинкс).

Клинические рекомендации

Оперативное лечение

Первый этап лечения пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников — оперативное вмешательство.

Операцией выбора является **лапароскопия**, которая позволяет:

- точно диагностировать патологию в малом тазу;
- провести органосохраняющую операцию — удалить новообразование яичника с сохранением непораженной ткани и выполнить биопсию второго яичника (с последующим патоморфологическим исследованием);
- одновременно устранить сопутствующие патологические изменения:
  - — выполнить консервативную миомэктомию;

— коагулировать очаги эндометриоза;
— рассечь спайки;
— выполнить по показаниям сальпингоовариолизис и сальпингостомию.

Для уточнения состояния полости матки наряду с лапароскопией показано проведение **гистероскопии**. При обнаружении внутриматочной патологии (синехий, субмукозной миомы матки или неполной перегородки матки) рекомендуется проведение **гистерорезектоскопии**.

Послеоперационное лечение

В послеоперационном периоде для восстановления репродуктивной функции проводят комплексную терапию с учетом лапароскопического диагноза в отношении нозологического образования яичника.

Антибактериальная терапия

Для снижения риска развития послеоперационных осложнений во время операции и в раннем послеоперационном периоде рекомендовано в/в введение одной терапевтической дозы антибиотиков широкого спектра действия. Это позволяет снизить риск развития послеоперационных инфекционных осложнений в среднем на 10—30%.

Неблагоприятное влияние на исход оперативного вмешательства оказывают следующие факторы:

- наличие хронических очагов инфекции:
  — эрозии шейки матки;
  — хронический эндометрит;
  — сальпингоофорит;
  — ЗППП;
- длительное и травматичное вмешательство;
- большая кровопотеря.

Необходимость продолжения антибактериальной терапии в послеоперационном периоде зависит от перечисленных выше факторов, а также от осложнений послеоперационного периода (состояния пациентки, температуры тела, результатов клинического исследования крови).

ЛС выбора:

Цефазолин в/в или в/м 1—2 г 3 р/сут, 5—10 сут ***или***
Цефуроксим в/в или в/м 1,5 г 3 р/сут, 5—10 сут

±

Метронидазол в/в 100 г 3 р/сут, 5—10 сут

или

Цефепим в/в или в/м 1—2 г 2 р/сут ***или***
Цефоперазон в/в или в/м 1—2 г 2 р/сут ***или***
Цефотаксим в/в или в/м 1—2 г 2 р/сут.

Альтернативные ЛС:

Азитромицин внутрь 0,5 г 2 р/сут, 5—10 сут ***или***
Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г 3 р/сут, 5—10 сут ***или***
Ампициллин/сульбактам в/в или в/м 1,5 г 3 р/сут, 5—10 сут ***или***
Доксициклин внутрь 0,1 г 2 р/сут, 5—10 сут ***или***
Имипенем/циластатин в/в или в/м 0,5—1 г 2—3 р/сут, 5—10 сут ***или***
Меропенем в/в 0,5—1 г 2—3 р/сут, 5—10 сут ***или***
Офлоксацин в/в 0,2 г 2 р/сут, 5—10 сут ***или***
Рокситромицин внутрь 0,15 г 2 р/сут, 5—10 сут

±

Метронидазол внутрь 0,25 г 3 р/сут, 5—10 сут.

При применении антибиотиков обязательно назначение противогрибковых средств:

Итраконазол внутрь 100 мг 2 р/сут, 5—10 сут ***или***
Нистатин внутрь 500 000 ЕД 4 р/сут, 5—10 сут ***или***
Флуконазол внутрь 150 мг, однократно.

Иммунотерапия

Иммунокоррегирующую терапию целесообразно начинать за 1—2 дня до оперативного лечения и продолжать в течение 5—10 дней в качестве монотерапии (при спаечном процессе I—II степени в отсутствие признаков воспалительного процесса) или в сочетании с антибактериальной терапией (при спаечном процессе III—IV степени).

ЛС выбора:

Аминодиоксотетрагидрофталазиндион натрия дигидрат в/м 0,1 г/сут, 5 сут, затем 0,1 г через сутки, на курс 5—10 инъекций.

Альтернативные ЛС:

Полиоксидоний в/м 6 мг 1 р/сут, 3 сут, затем 6 мг через сутки, на курс 5—10 инъекций.

Терапия гепатопротекторами

Применение гепатопротекторов усиливает действие противомикробных ЛС в раннем послеоперационном периоде и снижает частоту побочных эффектов при проведении гормонотерапии в позднем реабилитационном периоде за счет улучшения метаболических процессов в печени на уровне гепатоцитов:

Силибинин внутрь 1 капс. 3 р/сут, 15—30 дней, всего 2 курса с интервалом 1—2 мес ***или***
Эссенциальные липиды внутрь 2 капс. 3 р/сут, 14 сут, далее по 1 капс. 3 р/сут, 15—30 сут.

Терапия системными энзимами

Назначение системных энзимов на раннем этапе комплексной консервативной терапии способствует улучшению репаративных процессов в поврежденных тканях и коррекции аутоиммунных нарушений и также снижает частоту побочных эффектов гормонотерапии в позднем реабилитационном периоде:

Системные энзимы внутрь 3 драже 3 р/сут, 14 сут, далее 8 драже 3 р/сут, 2 мес.

Метаболическая и мембраностабилизирующая терапия

Обязательным компонентом фармакотерапии нарушений репродуктивной функции при доброкачественных опухолях яичников является метаболическая и мембраностабилизирующая терапия, направленная на нивелирование имеющихся метаболических нарушений, которая проводится в позднем реабилитационном периоде.

Метаболический комплекс 1:

Витамин Е внутрь 0,1 г 3 р/сут, с 8—9-го по 13—14-й день менструального цикла
\+
Кальция пантотенат внутрь 0,1 г 3 р/сут, с 8—9-го по 13—14-й день менструального цикла
\+
Кокарбоксилаза в/м 0,1 г 1 р/сут, с 8—9-го по 13—14-й день менструального цикла
\+
Липоевая кислота внутрь 1 табл. 3 р/сут, с 8—9-го по 13—14-й день менструального цикла
\+
Рибофлавин в/м 1 мл 1 р/сут, с 8—9-го по 13—14-й день менструального цикла.

Метаболический комплекс 2:

Витамин Е внутрь 0,1 г 3 р/сут, с 15-го по 22-й день менструального цикла
\+
Инозин внутрь 0,2 г 3 р/сут, с 15-го по 22-й день менструального цикла
\+
Метионин внутрь 0,5 г 3 р/сут, с 15-го по 22-й день менструального цикла
\+
Оротовая кислота (калиевая соль) внутрь 0,5 г 3 р/сут, с 15-го по 22-й день менструального цикла
\+
Пиридоксальфосфат внутрь 20 мг 3 р/сут, с 15-го по 22-й день менструального цикла
\+
Фолиевая кислота внутрь 1 мг 3 р/сут, с 15-го по 22-й день менструального цикла.

Вне беременности метаболический комплекс рекомендуется принимать ежемесячно, во время беременности — в течение всей беременности 10—12-дневными курсами с перерывом 2—3 недели.

Мембраностабилизирующая терапия:

Аскорбиновая кислота/рутозид внутрь 1 табл. (50 мг) 3 р/сут, 1 мес.

Терапия тиреотропными ЛС

По показаниям могут быть назначены тиреотропные ЛС:

Левотироксин внутрь 25—50 мкг за 30 мин до завтрака, длительность терапии подбирается индивидуально **или**

Левотироксин/лиотиронин внутрь 40 мкг/10 мкг по $^1/_4$—$^1/_2$ табл. за 30 мин до завтрака, длительность терапии подбирается индивидуально **или**

Левотироксин/лиотиронин/калия йодид внутрь 70 мкг/10 мкг/150 мкг по $^1/_4$—$^1/_2$ табл. за 30 мин до завтрака, длительность терапии подбирается индивидуально.

Индукция овуляции

При необходимости с целью обеспечения наступления беременности проводят контролируемую индукцию овуляции кломифеном или гонадотропинами.

Индукция овуляции кломифеном:

Кломифен внутрь 100 мг 1 р/сут, в одно и то же время суток, с 5-го по 9-й день менструального цикла.

Контрольное УЗИ проводят на 10-й день цикла, оценивают диаметр доминантного фолликула и толщину эндометрия. В дальнейшем УЗИ проводят через день, при размере лидирующего фолликула более 16 мм — ежедневно.

Стимуляция овуляции гонадотропинами показана в отсутствие адекватного фолликулогенеза после стимуляции кломифеном, при наличии выраженного периферического антиэстрогенного эффекта, недостаточной эстрогенной насыщенности.

ЛС выбора:

Менотропины в/м 150—225 МЕ 1 р/сут, в одно и то же время суток, с 3—5-го дня менструального цикла, 7—15 сут **или**

Урофоллитропин в/м 150—225 МЕ 1 р/сут, в одно и то же время суток, с 3—5-го дня менструального цикла, 7—15 сут.

Альтернативные ЛС (при высоком риске СГЯ):

Фоллитропин альфа в/м 100—150 МЕ 1 р/сут, в одно и то же время суток, с 3—5-го дня менструального цикла, 7—15 сут.

Во всех схемах с применением гонадотропинов адекватность дозы последних оценивают по динамике роста фолликулов (в норме 2 мм/сут). При медленном росте фолликулов дозу увеличивают на 75 МЕ, при слишком быстром росте — снижают на 75 МЕ.

Во всех схемах при наличии зрелого фолликула диаметром 18—20 мм, толщине эндометрия не менее 8 мм терапию прекращают, назначают:

Гонадотропин хорионический в/м 10 000 ЕД, однократно.

После констатации овуляции проводят поддержку лютеиновой фазы цикла.

ЛС выбора:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 1—3 р/сут, 10—12 сут **или**

Прогестерон внутрь 100 мг 2—3 р/сут, или во влагалище 100 мг 2—3 р/сут, или в/м 1 мл 25% р-ра 1 р/сут, 10—12 сут.

Альтернативные ЛС (в отсутствие СГЯ):

Гонадотропин хорионический в/м 1500—2500 ЕД 1 р/сут на 3-й, 5-й и 7-й дни лютеиновой фазы.

Оценка эффективности лечения

Критерий эффективности лечения — наступление беременности.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Наиболее частые побочные эффекты при приеме **витаминов и витаминоподобных ЛС** — аллергические реакции.

Ошибки и необоснованные назначения

С учетом стимулирующего воздействия на яичники эфферентные методы в лечении бесплодия на фоне доброкачествен-

ных опухолей или опухолевидных образований яичников необходимо применять с особой осторожностью; применение озонотерапии нежелательно.

Прогноз

Уже после проведенного оперативного лечения по поводу доброкачественных новообразований яичников беременность наступает в 53,2%.

Своевременная коррекция эндокринных, иммунных и метаболических нарушений позволяет восстановить репродуктивную функцию у 80,5% больных.

Сроки наступления беременности составляют: от 1 месяца до года после окончания лечения — 41,1%, от 1 года до 2 лет — 31,3%, от 3 до 4 лет — 19,1%, 5 лет и более — 7,6%.

Литература

1. *Актуальные проблемы невынашивания беременности: Цикл клинических лекций. Под ред. проф. В.М. Сидельниковой. М.: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, 2001.*
2. *Алексеева М.Л., Андреева Е.Н., Новиков Е.А. Определение антигенов СА-125, СА-19-9 и РЭА у гинекологических больных для дифференциальной диагностики и оценки эффективности оперативного лечения и последующего мониторинга. Акуш. гин., 1995; 5: 25—28.*
3. *Анурова О.А. Морфологические особенности опухолей стромы полового тяжа яичников: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2000.*
4. *Афанасьев Ю.И., Ноздрин В.И., Никифоров С.А. Витамин А — регулирующий фактор процесса гистогенеза. Успехи совр. биол., 1990; 3: 410—418.*
5. *Буколинская О.В. Коррекция первичного и вторичного иммунодефицита синтетическим бета-каротином. Вопр. мед. хим., 1992; 6: 31—33.*
6. *Бурдина Л.М., Сухих Г.Т., Наумкина Н.Г., Веснин С.Т., Вайсблат А.В., Тихомирова Н.Н., Логинова Н.С. Применение системной энзимотерапии в лечении фиброзно-кистозной болезни. Маммология, 1998; 2: 51—55.*
7. *Ветшев П.С., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С., Чилингаров К.Е., Ванушко В.Э. В кн.: Заболевания щитовидной железы. Под ред. И.И. Дедова. М.: Медицинская газета, 1996.*
8. *Вихляева Е.М. Фармакология репродуктивной системы женщины: клиническое применение агонистов и антагонистов половых гормонов в гинекологической клинике. Materia Medica, 1994; 4: 15—19.*
9. *Владимирская Е.Б., Масчан А.А., Румянцев А.Г. Апоптоз и его роль в развитии опухолевого роста. Гематол. трансфузиол., 1997; 5: 4—9.*
10. *Дамиров М.М., Бакулева Л.П., Слюсарь Н.Н. и др. Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных опухолей яичников. Акуш. гин., 1996; 3: 49—50.*
11. *Карнаухов В.Н. Биохимическкие функции каротиноидов. М.: Наука, 1988.*
12. *Козаченко В.П. Онкологическая патология в позднем репродуктивном возрасте. Проблемы здоровья женщин позднего репродуктивного и старшего возраста. М., 1995; 16—19.*
13. *Кулаков В.И. Проблема здоровья женщин позднего репродуктивного возраста, перенесших гинекологические операции. Пути и перспективы решения. Проблемы здоровья женщин позднего репродуктивного и старшего возраста. М., 1995; 3—8.*
14. *Кулаков В.И., Демидов В.Н., Гус А.И., Гатаулина Р.Г., Волков Н.И. Значение применения эхографии перед проведением оперативной лапароскопии. Акуш. гин., 1996; 5: 15—19.*
15. *Кулаков В.И., Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология репродукции. Вестник РАМН, 1999; 4: 44—48.*
16. *Макаров О.В. Патогенетические аспекты развития опухолей яичников. Рос. мед. журн., 1996; 6: 26—27.*
17. *Маянский А.Н., Маянский Н.А., Абаджиди М.А., Заславская М.И. Апоптоз: начало будущего. Журн. микробиол., 1997; 2: 88—94.*

18. Насонов Е.Л. Общая характеристика антифосфолипидных антител. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме (клиника, диагностика, лечение). М.—Ярославль, 1995; 18—27.
19. Репина М.А., Шайков А.В., Мазуров В.И. и др. Системная энзимотерапия: Практическое руководство для врачей. СПб.: Моби-Дик, 1997.
20. Репродуктивная эндокринология. Под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе. В 2 тт. Пер. с англ. М.: Медицина, 1998.
21. Селицкая С.С., Матвеев С.Б., Олейникова О.Н. и др. Влияние альфа-токоферола на хемилюминесценцию сыворотки крови больных миомой матки и эндометриозом тела матки. Акуш. гин., 1996; 1: 44—46.
22. Скворцов С.В., Кушлинский Н.Е., Кадагидзе З.Г., Касумов Ч.М. СА-19-9, раковоэмбриональный антиген и альфа-фетопротеин в сыворотке крови неонкологических больных и их клиническое значение. Бюлл. экспер. биол. мед., 1997; 5: 566—569.
23. Тумилович Л.Г., Самойлова Т.Е. Фиброзно-кистозная мастопатия (патогенез, клиника н терапия). Акуш. гин., 1998; 3: 70—74.
24. Утешев Д.Б., Сторожаков Г.И., Сергеев А.В., Утешев Б.С. Ретиновая кислота как возможный регулятор апоптоза в иммунной системе. Иммунология, 1999; 5: 13—20.
25. Фатех-Могхадам А., Стиебер П. Рациональное использование опухолевых маркеров. М.: Рош-Москва, 1991.
26. Чередеев А.Н., Ковальчук Л.В. Патогенетический принцип оценки иммунной системы человека: современные проблемы: Сборник трудов «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии», 1-я нац. конф. Росс. ассоц. аллергологов и клинических иммунологов. М., 1997; 74—80.
27. Ярилин А.А. Апоптоз и его место в иммунных процессах. Журн. иммунология, 1996; 6: 10—23.
28. Adamek J., Wald M. Systemova enzymoterapie v lecbe fibrocystike mastopatie. Prakt. Lekar. 1993; 73: 59—60.
29. Ben-Hur H., Gurevich P., Huszar M., et al. Apoptosis and apoptosis-related protein in the epithelium of human ovarian tumors: Immunohistochemical and morphometric studies. Eur. J. Gynecol. Oncol. 1999; 20 (4): 249—252.
30. Heinonen O.P., Huttenen J.K., Albanes D. The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smockers. New Engl. J. Med. 1994; 330 (15): 1029—1035.
31. Herbert V. Vitamin C-driven free radical generation from iron. J. Nutrit. 1996; 126 (Suppl.): 1213—1220.
32. Shappard M.C., Stewart C.S. Hormones, enzymes and receptors. Clin. Endocrinol. Metab. 1994; 8: 305—404.
33. Wald N.J., Boreham J., Haywood J.L., Bulbrook R.D. Plasma retinol, beta-carotene and vitamin E levels in relation to the future risk of breast cancer. Br. J. Cancer. clin. Oncol. 1984; 4: 321—326.

Глава 58. Депрессивные расстройства у женщин репродуктивного возраста

Указатель описаний ЛС

Анксиолитики
Алпразолам
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин
Диазепам

Обратимые ингибиторы МАО-А
Моклебемид
Пирлиндол

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
Пароксетин
Сертралин
Флувоксамин
Флуоксетин
Циталопрам

Тетрациклические антидепрессанты
Миансерин

Трициклические антидепрессанты
Амитриптилин
Имипрамин
Кломипрамин
Пипофезин

Депрессивное расстройство — состояние, характеризующееся угнетенным или тоскливым настроением и снижением психической активности, сочетающимися с двигательными расстройствами и разнообразными соматическими нарушениями.

В широком смысле термин «депрессия» имеет по крайней мере 3 различных значения:

- определенное настроение, чувство, эмоция, аффективное состояние;
- симптом депрессивного расстройства;
- само депрессивное расстройство.

Эпидемиология

Несмотря на противоречивость и разнородность эпидемиологических данных, относящихся к аффективным расстройствам, одна их характеристика остается однозначной. При изучении распределения пациентов по полу установлено, что депрессии чаще (в соотношении 2,5:1) регистрируются у женщин. При этом нейроэндокринные сдвиги, связанные с репродуктивным циклом женщин, рассматриваются как фактор риска возникновения депрессии.

Риск развития депрессии у женщин репродуктивного возраста составляет 10—20%, у беременных — 9%. Частота возникновения предменструального дисфорического расстройства составляет 3—8%.

Классификация

В современной классификации МКБ-10 основное значение придается **варианту течения депрессии**:

- легкие депрессивные эпизоды;
- депрессивные эпизоды умеренной выраженности;
- тяжелые депрессивные эпизоды.

Выделяют также:

- реккурентные депрессивные расстройства;
- хронические расстройства настроения:
  - — дистимия;

— циклотимия.

У женщин репродуктивного возраста выделяют следующие специфические **аффективные расстройства**:

- предменструальный синдром *(см. главу «Синдром предменструального напряжения»)*;
- предменструальное дисфорическое расстройство;
- депрессивный синдром беременных;
- «синдром грусти рожениц».

Этиология и патогенез

Существует много различных гипотез относительно этиологии и патогенеза депрессивных расстройств.

Известно, что иногда депрессивные расстройства индуцируют некоторые применяемые в клинической практике ЛС (резерпин, барбитураты, ГКС) и алкоголь. Часто депрессии наблюдаются при наркотической зависимости.

Соматические заболевания, которые ограничивают социальные взаимодействия, также часто сопровождаются депрессивными расстройствами:

- эндокринные заболевания:
  — гипотиреоз;
  — синдром Кушинга;
  — аддисонова болезнь;
  — сахарный диабет;
- неврологические расстройства;
- системные заболевания соединительной ткани:
  — системная красная волчанка;
  — ревматоидный артрит.

Помимо этого существует четкая взаимосвязь между стрессовыми и негативными жизненными событиями и риском развития расстройств настроения.

Выделяют следующие **факторы, предрасполагающие к развитию депрессии в течение года**:

- общая популяция:
  — развод или расставание;
  — смерть супруга (супруги);
  — перенесенная ранее депрессия;
  — злоупотребление психоактивными веществами (алкоголь и наркотики);
  — соматическое заболевание;
  — социальная изоляция;
  — недостаток близких отношений;
  — потеря матери в возрасте младше 11 лет;
  — изменение социальных систем поддержки;
- женщины:
  — низкий уровень образования;
  — нестабильное семейное положение;
  — послеродовый период.

Известно также, что люди с определенными типами личности имеют больший риск развития депрессивных расстройств, а структура личности определяет клинические особенности депрессии на всех этапах развития, влияет на общую длительность заболевания, качество ремиссии. Люди с узким диапазоном социальной и коммуникативной активности более уязвимы для депрессивных расстройств.

Многообразие клинических проявлений депрессивных расстройств, множественность молекулярных механизмов действия антидепрессантов разных групп свидетельствуют об участии в патогенезе депрессий взаимосвязанных нарушений нейрохимических систем.

В настоящее время считается наиболее обоснованным, что ключевые патогенетические механизмы депрессии связаны с функциональным дефицитом серотонинергической системы и сложной дисрегуляцией норадренергической системы.

В связи с различной эффективностью фармакотерапии разными антидепрессантами допускается существование нескольких **нейрохимических типов депрессий**, связанных преимущественно с:

- дефицитом серотонина;
- избытком серотонина при сниженной чувствительности к нему постсинаптических рецепторов;
- истощением норадреналина и серотонина;
- нарушением баланса этих нейротрасмиттеров.

Имеются также данные о том, что гамма-аминомасляная кислота и некоторые нейропептиды (в частности, вазопрессин и эндогенные опиоиды) также вовлечены в патофизиологию расстройств настроения.

Клинические признаки и симптомы

Критерии депрессивного эпизода:
- **основные симптомы:**
  - снижение настроения, преобладающее почти ежедневно большую часть дня и продолжающееся не менее 2 недель;
  - утрата интереса и удовольствия от ранее приятной деятельности;
  - повышенная утомляемость и снижение энергичности;
- **дополнительные симптомы:**
  - сниженная способность к сосредоточению и ослабление внимания, а также колебания или нерешительность при принятии решений;
  - снижение самооценки и чувство неуверенности в себе;
  - идеи виновности и уничижения (даже при легком типе эпизода), самообвинение без повода;
  - мрачное и пессимистическое видение будущего;
  - идеи или действия по самоповреждению или суициду;
  - нарушенный сон;
  - изменение аппетита (снижение или повышение) с соответствующими изменениями массы тела.

Пациентки с **легким депрессивным эпизодом** («малая депрессия») способны сохранять личностный и вербальный контакт с окружающими, несмотря на неудобства от имеющихся клинических проявлений. Эти проявления должны соответствовать общим критериям депрессивного расстройства, двум основным депрессивным симптомам и двум дополнительным.

При **умеренно выраженном депрессивном эпизоде** (два из трех основных депрессивных симптома и четыре дополнительных) пациентки отмечают значительные трудности в поддержании межличностных контактов, вербальной коммуникации, однако в целом количество симптомов меньше и они менее интенсивны, чем при тяжелой депрессии.

Диагностические критерии **тяжелого депрессивного расстройства** предполагают наличие у пациентки симптомов, соответствующих общим критериям депрессивного расстройства, наличие всех трех основных и как минимум пяти дополнительных симптомов.

Реккурентные депрессивные расстройства — повторные эпизоды депрессий без анамнестических указаний на отдельные эпизоды приподнятого настроения или гиперактивности.

Дистимия — психическое расстройство, для которого характерно хроническое, относительно слабо выраженное депрессивное настроение, сохраняющееся на протяжении 2 лет и более, со спорадическими периодами «здоровья», редко длящимися более 3 недель.

Циклотимия — состояние хронической нестабильности настроения с многочисленными эпизодами депрессии и легкой приподнятости.

Клинические проявления предменструального синдрома (появляются во вторую фазу менструального цикла и исчезают во время менструации более чем у 75% женщин):
- умеренно выраженная психологическая симптоматика;
- ощущение вздутия живота;
- повышение массы тела;
- болезненность или припухлость молочных желез;
- плохая концентрация внимания;
- нарушение сна и изменение аппетита.

Предменструальное дисфорическое расстройство характеризуют:
- депрессивное настроение, чувство безнадежности;
- тревога, с чувством внутреннего напряжения;
- выраженная эмоциональная лабильность;
- сонливость, быстрая утомляемость или инсомния;
- изменение аппетита.

Другие соматические симптомы:
- болезненность или припухлость молочных желез;
- головные боли;
- боли в суставах или мышцах;
- ощущение вздутия живота;
- увеличение массы тела.

Расстройство заметно мешает выполнять работу, поддерживать отношения с другими людьми; симптомы проявляются в начале лютеиновой фазы и отсутствуют в течение недели после прекращения менструации.

По сравнению с предменструальным синдромом дисфорическое расстройство характеризуется большей выраженностью клинических проявлений, субъективно тяжелее переносится женщинами и вызывает социальную дезадаптацию. Следует, однако, учитывать, что категория предменструального дисфорического расстройства настроения выделена только в американской классификации DSM-IV.

Выделяют следующие клинические варианты **послеродовых депрессий**:

- послеродовая депрессия как обычный феномен, встречающийся у $^1/_3$ женщин вскоре после рождения ребенка. Это преходящее состояние, при котором обычно не требуется специальное лечение;
- легкое или умеренно выраженное депрессивное состояние, возникающее у 10% женщин в течение года, следующего за рождением ребенка;
- послеродовые психозы с атипичной картиной, при которых депрессивные и маниакальные симптомы присутствуют одновременно, в дальнейшем высок риск развития биполярного расстройства.

Психопатологическая структура послеродовых депрессий в целом соответствует клиническим проявлениям гипотимических состояний при других аффективных заболеваний. Феноменологически переживания представлены тревожными опасениями, связанными с жизнью желанного ребенка, преобладают явления апатии, психической анестезии, отчуждения эмоций (чувство неспособности испытывать любовь к ребенку, близким), иногда сопровождающиеся суицидальными мыслями.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

В целях распознавания и оценки депрессивных расстройств разработаны многочисленные инструменты (способы):

- **шкала Цунга** — опросник, заполняемый самим пациентом. Эффективен для применения в общемедицинской практике;
- **шкала депрессии Бека** — система оценки состояния здоровья пациента, позволяющая выявлять депрессивные расстройства на основании структурированного психиатрического опроса;
- **шкала депрессии Гамильтона** — полуструктурированная шкала оценки, заполняется врачом, используется для оценки тяжести состояния и эффективности проводимой терапии (наиболее распространенный и доступный инструмент для работы с депрессивными пациентами).

Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить дифференциальную диагностику между следующими заболеваниями и состояниями:

- дистимическими расстройствами;
- паническими расстройствами;
- разнообразными тревожными расстройствами;
- злоупотреблением алкоголем и другими психоактивными веществами;
- острой или хронической депрессией;
- расстройствами личности.

При установлении диагноза депрессивного расстройства необходимо также исключить следующие заболевания:

- артериальную гипертонию;
- системную красную волчанку;
- эндометриоз.

Клинические рекомендации

После того как диагноз депрессивного расстройства поставлен, основной задачей лечебного процесса становится сокращение времени проявления соматических и психопатологических симптомов. В первую очередь должны применятся высокоэффективные средства, характеризующиеся низкой вероятностью развития побочных эффектов.

Депрессивные расстройства у небеременных

Основные задачи лечения:

- уменьшить/полностью исключить все признаки и симптомы депрессивного расстройства;
- восстановить психосоциальные и коммуникационные возможности пациента до преморбидного уровня;
- свести к минимуму вероятность ухудшения состояния или рецидива заболевания.

В системе лечебных мероприятий при терапии аффективных (депрессивных) расстройств выделяют **3 относительно самостоятельных этапа**:

- **первый этап** — купирующая терапия (от момента начала лечения аффективной симптоматики до установления клинической ремиссии), направленная на быстрейшее устранение клинических проявлений заболевания. Основными терапевтическими принципами этого этапа являются гибкий, динамичный подход к проведению терапии с адекватным темпом наращивания дозировок и быстрым переходом к интенсивным методам ведения пациента в отсутствие или недостаточной эффективности терапии;
- **второй этап** — долечивающая или стабилизирующая терапия заключается в продолжении эффективной терапии с момента достижения клинической (терапевтической) ремиссии до предполагаемого спонтанного окончания фазы. Этот этап включает в себя также долечивание остаточной симптоматики, борьбу с аффективной неустойчивостью, предрецидивными или ранними рецидивными расстройствами, включая их быстрое выявление и своевременное усиление терапии, длительность которой зависит от эндогенно запрограммированных характеристик течения заболевания;
- **третий этап** — профилактическая терапия, направленная на предотвращение развития рецидивов заболевания.

Основа **фармакотерапии** депрессивных расстройств — применение антидепрессантов. К антидепрессантам, применяемым в акушерско-гинекологической практике, предъявляются следующие требования:

- отсутствие выраженных побочных эффектов;
- минимальная выраженность нежелательных нейротропных и соматотропных эффектов;
- ограниченность признаков поведенческой токсичности (степени нарушения психомоторного и когнитивного функционирования под влиянием психотропных ЛС);
- минимальный тератогенный эффект, не препятствующий проведению психофармакотерапии во время беременности;
- низкая вероятность взаимодействия с другими ЛС;
- безопасность при передозировке;
- простота использования.

Если состояние пациентки отвечает критериям депрессии в соответствии с МКБ-10, отсутствуют противопоказания и ограничения, стандартная терапия антидепрессантами может проводиться в амбулаторных условиях. Исключения составляют тяжелые, осложненные формы депрессий с психотическими включениями.

Выбор антидепрессанта прежде всего должен проводиться с учетом спектра его психотропной активности и преобладающей клинической симптоматики (тревожной или адинамической) в структуре депрессии.

При преобладании тревоги и ажитации показано назначение антидепрессантов с седативным эффектом:

Амитриптилин внутрь после еды, начиная с 50–75 мг/сут, постепенно повышая дозу на 25–50 мг/сут до получения желаемого антидепрессивного эффекта, среднетерапевтическая доза 150–250 мг/сут в 3–4 приема в течение дня и перед сном, максимальная доза 300 мг/сут — в условиях стационара, поддерживающая доза 25–75 мг/сут **или**

Кломипрамин внутрь, начиная с 20–50 мг/сут, среднетерапевтическая доза 25–75 мг/сут в 3 приема.

максимальная доза 300 мг/сут (эффект наступает на 3—5-е сут лечения) **или**

Пипофезин внутрь после еды, начиная с 25—50 мг/сут, постепенно повышая дозу на 25—50 мг/сут до получения желаемого антидепрессивного эффекта, среднетерапевтическая доза 150—200 мг/сут в 3—4 приема в течение дня, максимальная доза 300 мг/сут — в условиях стационара, при достижении терапевтического эффекта дозу постепенно снижают, поддерживающая доза 25—75 мг/сут **или**

Пирлиндол внутрь после еды, начиная с 50—75 мг/сут, постепенно повышая дозу на 25—50 мг/сут до получения желаемого антидепрессивного эффекта, среднетерапевтическая доза 150—300 мг/сут в 3—4 приема в течение дня и перед сном, максимальная доза 300 мг/сут — в условиях стационара, поддерживающая доза 25—75 мг/сут **или**

Флувоксамин внутрь, после еды, начиная с 50—75 мг/сут, постепенно повышая дозу на 25—50 мг/сут до получения желаемого антидепрессивного эффекта, среднетерапевтическая доза 150—300 мг/сут в 3—4 приема, максимальная доза 400 мг/сут, поддерживающая доза 25—75 мг/сут.

При преобладании адинамической симптоматики применяют антидепрессанты стимулирующего действия:

Имипрамин внутрь после еды, начиная с 75—100 мг/сут, постепенно повышая дозу на 25 мг/сут до получения антидепрессивного эффекта, среднетерапевтическая доза 200—250 мг/сут, максимальная доза 300 мг/сут, длительность лечения в среднем 4—6 нед, затем дозу постепенно понижают на 25 мг через каждые 2—3 сут, поддерживающая доза 25 мг 1—4 р/сут (слишком раннее прекращение лечения может привести к возобновлению депрессии, отменять ЛС следует постепенно) **или**

Флуоксетин внутрь, начальная доза 20 мг/сут, среднетерапевтическая доза 20—40 мг/сут, максимальная доза 80 мг/сут, поддерживающая доза 20 мг/сут.

По мере редукции адинамической симптоматики возможна **актуализация тревоги**, требующая дополнительного назначения анксиолитиков:

Алпразолам внутрь, начиная с 0,25—0,5 мг/сут, при необходимости повышения дозы ее следует увеличивать постепенно, вначале в вечерний, а затем в дневной прием, максимальная суточная доза 4 мг/сут в 3 приема, при прекращении терапии дозу следует снижать постепенно, не более чем на 0,5 мг через каждые 3 сут, у некоторых пациентов может потребоваться еще более медленная отмена ЛС (режим дозирования устанавливается индивидуально и может изменяться в процессе лечения в зависимости от достигнутого клинического эффекта и переносимости ЛС, рекомендуется использование минимальных эффективных доз) **или**

Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин внутрь 0,25—0,5 мг 2—3 р/сут (в амбулаторных условиях) или 3—5 мг/сут (в стационарных условиях) **или**

Диазепам внутрь 5—10 мг 2—3 р/сут, максимальная доза 60 мг/сут или 2,5 мг 1—2 р/сут (или 5 мг вечером) (работающим пациентам) или 2,5 мг 3 р/сут (при тревожных состояниях) (режим дозирования устанавливается индивидуально в зависимости от состояния пациента, клинической картины заболевания и чувствительности к ЛС).

При сосуществовании тревоги и заторможенности показано назначение антидепрессантов сбалансированного действия или антидепрессантов в сочетании с транквилизаторами:

Пароксетин внутрь 20 мг 1 р/сут утром, при необходимости и хорошей переносимости дозу можно увеличивать на 10 мг с интервалом 1 нед, максимальная доза 50 мг/сут **или**

Пирлиндол внутрь после еды, начиная с 50—75 мг/сут, постепенно повышая дозу на 25—50 мг/сут до получения желаемого антидепрессивного эффекта, среднетерапевтическая доза 150—300 мг/сут в 3—4 приема в течение дня и перед сном, максимальная доза 400 мг/сут — в условиях стационара, после достижения терапевтического эффекта лечение продолжают индивидуально подобранной дозой 2—4 нед, после чего дозу постепенно уменьшают ***или***

Сертралин внутрь, начиная с 50 мг 1 р/сут, при необходимости дозу повышают с интервалом 1 нед, максимальная доза 200 мг/сут ***или***

Циталопрам внутрь в любое время суток, вне зависимости от приема пищи, 20 мг 1 р/сут, максимальная доза 60 мг/сут.

Терапию начинают с минимальных доз ЛС, подбирая дозу постепенно (увеличение дозировок при применении классических антидепрессантов должен быть максимально быстрым для достижения индивидуальной терапевтически эффективной дозы).

Монотерапия выбранным антидепрессантом продолжается не менее 4 недель.

При положительном результате (выраженном улучшении или ремиссии) целесообразно продолжение терапии в снижающихся дозах в течение 2 недель. При отчетливом, но неполном улучшении состояния терапию продолжают до 2 месяцев.

В отсутствие очевидного положительного эффекта первого курса терапии (снижение через 4 недели терапии выраженности депрессии менее чем на 50% от исходного уровня по шкале Гамильтона) производится замена ЛС антидепрессантом иной химической структуры.

При выявлении в процессе первого курса терапии определенных устойчивых проявлений депрессии, возможно связанных с недостаточной эффективностью первоначально выбранной терапии, назначают антидепрессанты, обладающие избирательностью действия:

- ингибиторы МАО (обратимые и необратимые);
- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

К другим **факторам, влияющим на выбор антидепрессанта**, относятся:

- соматическое состояние пациентки с учетом индивидуальных противопоказаний к назначению определенных ЛС;
- сопутствующая фармакотерапия, назначенная в связи с хроническими соматическими заболеваниями, и возможные нежелательные взаимодействия ЛС.

Во всех случаях фармакотерапии необходимо подробно объяснить пациентке особенности фармакологического действия конкретного антидепрессанта, вероятность наступления терапевтического эффекта не ранее 1—2 недель с начала лечения, предупредить о всех возможных побочных эффектах.

Депрессивные расстройства в период беременности и лактации

Психотропные средства беременным назначают при крайней необходимости по строгим показаниям:

- выраженные аффективные проявления с тревогой, ажитацией, расстройствами сна и аппетита, усугубляющих соматическое состояние беременных и родильниц;
- суицидальные тенденции и мысли.

При фармакотерапии необходимо оценить **3 группы факторов риска применения определенных антидепрессантов**:

- тератогенные воздействия;
- перинатальные синдромы (токсические состояния сразу после родов);
- послеродовые психозы.

Большое значение для успешной терапии имеет раннее выявление депрессий, манифестирующих в период беременности.

Благодаря этому удается провести щадящую психофармакотерапию — **купирование депрессивных расстройств на еще неразвернутой стадии**, применяя антидепрессивные ЛС в невысоких дозах непродолжительными курсами. Наиболее

30 1702

обосновано применение в этот период следующих антидепрессантов:

Амитриптилин внутрь после еды, начиная с 50—75 мг/сут, постепенно повышая дозу на 25—50 мг/сут до получения желаемого антидепрессивного эффекта, среднетерапевтическая доза 150—250 мг/сут в 3—4 приема в течение дня и перед сном, максимальная доза 300 мг/сут — в условиях стационара, поддерживающая доза 25—75 мг/сут **или**

Имипрамин внутрь после еды, начиная с 75—100 мг/сут, постепенно повышая дозу на 25 мг/сут до получения антидепрессивного эффекта, среднетерапевтическая доза 200—250 мг/сут, максимальная доза 300 мг/сут, длительность лечения в среднем 4—6 нед, затем дозу постепенно понижают на 25 мг через каждые 2—3 сут, поддерживающая доза 25 мг 1—4 р/сут (слишком раннее прекращение лечения может привести к возобновлению депрессии, отменять ЛС следует постепенно) **или**

Кломипрамин внутрь, начиная с 20—50 мг/сут, среднетерапевтическая доза 25—75 мг/сут в 3 приема, максимальная доза 300 мг/сут **или**

Миансерин внутрь, начиная с 30—40 мг/сут, при недостаточном клиническом эффекте дозу постепенно увеличивают до 90—150 мг/сут в 2—3 приема или однократно на ночь, после стабилизации состояния дозу постепенно снижают до минимальной поддерживающей **или**

Моклобемид внутрь после еды, начиная с 300 мг/сут, среднетерапевтическая доза 300—600 мг/сут в 2—3 приема, максимальная доза 600 мг/сут.

Эти меры могут быть оценены и как меры по профилактике послеродовых депрессий.

В **послеродовом периоде** при выборе антидепрессантов необходимо учитывать риск развития токсических эффектов у грудных детей, вскармливаемых матерью, которая принимает психотропные средства. Допустимо применение тех же ЛС, что и у беременных.

Оценка эффективности лечения

Несмотря на то что некоторые пациенты испытывают улучшение раньше, терапевтический эффект целесообразно оценивать через 3—4 недели лечения. Для оценки эффективности лечения применяют специальные шкалы (см. *«Диагноз и рекомендуемые методы обследования»*).

В отсутствие эффекта от фармакотерапии в течение 4 недель необходимо в первую очередь проконтролировать режим и дозы принимаемого ЛС. При соблюдении режимов необходимо исключить сопутствующие заболевания или альтернативный диагноз.

Если правильность поставленного диагноза подтверждена, выбранные дозы ЛС адекватны и пациентка правильно его принимает, следует рассматривать возможности перехода к другому виду терапии или дополнительному терапевтическому курсу.

Возможны различные **варианты продолжения лечения депрессии**:

- переход к ЛС этого же класса, но с другим биохимическим профилем действия;
- потенцирование действия антидепрессантов карбонатом лития;
- добавление психотерапии (особенно при преобладании симптоматики когнитивного уровня);
- проведение электросудорожной терапии.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При применении **трициклических антидепрессантов** возможно появление:

- головной боли;
- головокружения;
- потливости;
- сердцебиения.

В связи с холинолитическим действием возможны:

- сухость во рту;
- нарушение аккомодации;
- задержка мочеиспускания;
- кожные аллергические реакции;

- эозинофилия;
- временный лейкоцитоз;
- нарушения сердечного ритма.

При передозировке этих ЛС могут отмечаться:

- бессонница;
- возбуждение.

В связи с холинолитической активностью специально изучался вопрос о допустимости их применения при глаукоме. Трициклические антидепрессанты повышают внутриглазное давление только в глазах с локальным анатомическим предрасположением — узким углом передней камеры. При открытоугольной глаукоме повышения внутриглазного давления не наблюдается. Тем не менее у этих пациентов лечение трициклическими антидепрессантами должно проводиться под регулярным контролем офтальмолога.

К побочным эффектам применения **ЛС, влияющих на обмен серотонина и норадреналина**, относят головную боль, нервозность, нарушения сна, усиление тревоги, головокружение, повышенную утомляемость, уменьшение либидо, ослабление или исчезновение оргазма, чувство жара, тошноту, понос, сухость во рту, рвоту, снижение аппетита, дисфонию, фарингит. Редко возникают аллергические реакции в виде кожной сыпи, зуда; гипонатриемия.

Ошибки и необоснованные назначения

Применение трициклических антидепрессантов предполагает стационарные условия лечения, в амбулаторной практике эти ЛС назначают в исключительных случаях, если тому не препятствуют побочные эффекты их применения. Применение ЛС этой группы противопоказано при острых заболеваниях печени, почек, кроветворных органов (возможность лейкопении и агранулоцитоза), сахарном диабете, декомпенсированной сердечно-сосудистой недостаточности, нарушениях проводимости сердца, выраженном атеросклерозе, активной фазе туберкулеза легких, инфекционных заболеваниях, расстройствах мозгового кровообращения, аденоме предстательной железы, атонии мочевого пузыря.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина не следует применять в сочетании с ингибиторами МАО или в течение 14 дней после прекращения их приема.

Прогноз

В большинстве случаев при адекватной и начатой в ранние сроки терапии прогноз благоприятный.

Литература

1. *Банников Г.С. Роль личностных особенностей в формировании структуры депрессии и реакций дезадаптации: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 1998.*
2. *Мосолов С.Н. Основы психофармакологии. М.: Восток, 1996.*
3. *Смулевич А.Б. Депрессии в общей практике. М.: МИА, 2000.*
4. *Altshuler L.L., Cohen L., Szuba M.P., et al. Pharmacological management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. Am. J. Psychiatry. 1996; 153, 592—606.*
5. *Altshuler L.L., Szuba M.P. Course of psychiatric disorders in pregnancy: dilemmas in pharmacologic management. Neurologic Clin. North. Am. 1994; 12: 613—635.*
6. *Baxter Lr., Phelps M.E., Mazziotta J.C., et al. Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders: studies with positron emission tomography and fluorodeoxyglucose f18. Arch. Gen. Psychiaty. 1985; 4: 441—447.*
7. *Burch K.J., Wells B.G. Fluoxetine/norfluoxetine concentrations in human milk. Pediatrics 1992; 89: 676—677.*
8. *Conolly M. Premenstrual syndrome an update on definitions, diagnosis and managment. Обзор современной психиатрии, 2002; 1 (13): 67—74.*
9. *DiMarcio A., Weissman M.M., Prusoff B.A., et al. Differential sypmptom by drugs and psychotherapy in acute depression. Arch. Gen. Psychiatry. 1979; 36: 1450—1456.*

10. Drevets W.C., Videen T.O., Price J.L., et al. A functional anatomical study of unipolar depressoin. J. Neurosci. 1992; 12: 3628—3641.
11. Isenberg K.E. Excretion of fluoxetine in human breast milk J Clin psychiatry 1990; 51: 169.
12. Kelly R.H., Zatzick D.F., Ander T.F. The detection and treatment of psychiatric disorders and substance use among pregnant women cared for obstetrics. Am. J. Psychiatr. 2001; 158: 213—219.
13. Kokkevi A., Stefanis C. Drug abuse and psychiatry comorbidity. Compr Psychiatry 1995; 36: 329—337.
14. Nulman I., Rovet J., Stewart D.E., et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. N. Engl. J. Med. 1997; 336: 258—262.
15. Ressler K.J., Nemeroff Ch.D. Role of serotoninergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. Depression and Anxiety 2000; 12: 2—19.
16. Spitzer R.L., Williams J.B.W., Kroenke K., et al. Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care: the PRIME-MD 1000 study. JAMA 1994; 272: 1749—1756.
17. Stefanis C., Hippius H., eds. Reshearch in Addiction: An Update. Goettingen: Hagrefe and Huber 1994.
18. Stowe Z.N., Owens M.J., et al. Sertraline and desdethylsertraline in human breast milk. J. Clin. psychiatry 1997; 154: 1255—1260.
19. Tellenbach H. Melancholic. Berlin: Springer 1976.
20. Watts C.A.H. Depressive disorder in the Community. Bristol: John Wrigt and Sons 1966.
21. Wisner K.L., Perl J.M. Nortriptyline treatment of breast-feeding women. Am. J. Psychiatry 1996; 153: 295.

НЕОНАТОЛОГИЯ

Геморрагическая болезнь новорожденных
Внутричерепные кровоизлияния
Гипоксически-ишемические поражения головного мозга у новорожденных
Сердечно-сосудистые заболевания у новорожденных
Врожденная пневмония
Желудочно-кишечные расстройства у новорожденных
Ишемическая нефропатия новорожденных
Наследственные нарушения обмена веществ
Кандидоз
Респираторный дистресс-синдром новорожденных
Бронхолегочная дисплазия

Глава 59. Геморрагическая болезнь новорожденных

Указатель описаний ЛС

Аминокапроновая кислота
Аминометилбензойная кислота
Менадиона натрия бисульфит
Плазма крови свежезамороженная

Геморрагическая болезнь новорожденных (ГБН) относится к нарушениям свертывающей системы крови и характеризуется повышенной кровоточивостью и возникновением кровоизлияний.

У здоровых новорожденных особенностями системы гемостаза, предрасполагающими к возникновению кровотечений, служат:

- повышение проницаемости и ломкости сосудистой стенки, снижение активности простациклинов сосудистой стенки;
- нарушение белково-синтетической функции печени в сочетании с относительным дефицитом витамина К (плохо проникает через плаценту);
- снижение уровня факторов протромбинового комплекса (витамин К-зависимые факторы свертывания крови — II, VII, IX, X) в течение первых 2—5 дней жизни;
- повышение активности фибринолиза (особенно в сосудах герминативного матрикса);
- увеличение концентрации гепарина в крови.

Однако у здоровых доношенных детей указанные особенности не приводят к развитию кровотечений и исчезают в первые недели жизни.

Эпидемиология

Среди всех первичных геморрагических расстройств ГБН встречается наиболее часто. По данным различных авторов, ее распространенность у новорожденных составляет 0,25—0,5%.

Классификация

ГБН относится к группе первичных геморрагических расстройств. По времени ее развития выделяют формы:

- ранняя (в первые 24 ч жизни);
- классическая (2—7-й дни жизни);
- поздняя (2—8-я недели жизни и позже).

Этиология

ГБН развивается вследствие дефицита витамина К. К факторам, усугубляющим имеющийся у новорож-

денных относительный дефицит витамина К, относятся:

- недоношенность;
- хроническая внутриутробная гипоксия;
- применение антикоагулянтов непрямого действия у беременных;
- прием во время беременности противосудорожных ЛС;
- прием непосредственно перед родами НПВС;
- применение антибиотиков широкого спектра действия в высоких дозах у беременных;
- гестоз;
- заболевания печени и ЖКТ у беременных;
- диарея у новорожденных;
- применение антибиотиков широкого спектра действия (цефалоспоринов III и IV поколений) у новорожденных;
- отсутствие терапии менадиона натрия бисульфитом сразу после рождения.

Патогенез

Биологическая роль витамина К заключается в активировании механизмов свертывания крови. При его дефиците в печени образуются неактивные формы II, VII, IX и X факторов, которые не способны связывать ионизированный кальций; за счет этого уменьшается свертывающая способность крови.

Клинические признаки и симптомы

Ранняя форма. При рождении и в первые сутки жизни могут отмечаться кожные кровоизлияния (особенно в предлежащей части), кефалогематомы, реже — легочные кровотечения, гематомы в области печени, селезенки, надпочечников, а также мелена. Возникновение внутрижелудочковых кровоизлияний не характерно.

Классическая форма. Отмечаются мелена, желудочное кровотечение, кожные кровоизлияния, кефалогематомы, подапоневротические кровоизлияния.

Поздняя форма. На фоне длительной диареи, атрезии желчевыводящих путей, гепатита, муковисцидоза с поражением поджелудочной железы, а также проведения массивной антибиотикотерапии развиваются внутрижелудочковые кровоизлияния (отсроченные).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Клинические признаки ГБН настолько очевидны, что диагноз не вызывает затруднений. Однако анализ анамнестических сведений позволяет выделить комплекс причин, приведших к развитию кровоизлияний. Лабораторные данные способствуют уточнению природы геморрагического синдрома и выбору эффективной этиотропной терапии.

Рекомендуемые исследования:

- коагулограмма: при ГБН протромбиновое время увеличено на 3,5 сек и более, а активированное частичное тромбопластиновое время и уровень фибриногена в крови сохраняются в пределах возрастной нормы;
- определение количества тромбоцитов в крови: при ГБН данный показатель находится в пределах возрастной нормы.

Дополнительные методы исследования:

- нейросонография, УЗИ внутренних органов;
- рентгенологическое исследование черепа (проводится по показаниям для исключения перелома костей черепа и остеомаляции при обширной и напряженной кефалогематоме);
- динамический контроль уровня билирубина в крови; при обратном развитии геморрагических очагов — чрескожное определение выраженности желтухи (с помощью специальных датчиков).

Дифференциальный диагноз

ГБН следует дифференцировать от следующих расстройств:

- наследственных коагулопатий;
- тромбоцитопенической пурпуры;

- тромбоцитопатии;
- ДВС-синдрома;
- тромбоцитопенического геморрагического синдрома при инфекционных заболеваниях и гепатитах;
- геморрагического синдрома, обусловленного дефицитом витамина К, при желтухах;
- обтурационной желтухи;
- лекарственной тромбоцитопении.

В основе дифференциальной диагностики ГБН лежат анамнестические сведения, особенности клинической картины и параметры системы гемостаза.

Клинические рекомендации

Введение витамина К в течение нескольких часов после рождения **устраняет неонатальную гипотромбинемию**. Эффективность применения данного ЛС подтверждает, что его дефицит служит наиболее частой причиной развития ГБН:

A *Менадиона натрия бисульфит в/в (предпочтительнее) или в/м 5 мг 2 р/сут (у доношенных), 2—3 мг 2 р/сут (у недоношенных) до наступления клинического эффекта.*

Однократное в/м введение витамина К в указанной дозировке сразу после рождения всем детям служит эффективным методом **профилактики ГБН**, снижая риск ее развития в 10 раз.

При кровотечении из ЖКТ, помимо витамина К, применяют другие гемостатические ЛС:

Аминокапроновая кислота (50 мл 5% р-ра ЛС развести в 50 мл 5% р-ра глюкозы) внутрь 50—100 мл р-ра 3—4 р/сут до полной остановки кровотечения **или**
Аминометилбензойная кислота, 1% р-р, в/в струйно 5 мг 4—6 р/сут до полной остановки кровотечения.

При легочном кровотечении, помимо витамина К:

Аминометилбензойная кислота, 1% р-р, в/в струйно 5 мг 4—6 р/сут до полной остановки кровотечения.

Во всех случаях развития ГБН показано переливание свежезамороженной плазмы:

Плазма крови свежезамороженная в/в капельно 15 мл/кг/сут до наступления клинического эффекта.

Наружно **в местах повышенной кровоточивости** используют гемостатическую губку.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения: прекращение кровотечений, нормализация протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Применение **менадиона натрия бисульфита** в дозе более 10 мг у детей в первые 1—5 дней жизни может вызвать гемолиз за счет образования в эритроцитах телец Гейнца—Эрлиха (преципитаты гемоглобина).

Введение менадиона натрия бисульфита при гемолитических желтухах противопоказано из-за риска усиления гемолиза.

Ошибки и необоснованные назначения

Применение менадиона натрия бисульфита в дозе более 10 мг у детей в возрасте младше 5 дней.

Использование аминометилбензойной кислоты противопоказано при нарушении функции почек, тромбозах.

Прогноз

В подавляющем большинстве случаев при правильно подобранной терапии прогноз благоприятный.

При внутрижелудочковых кровоизлияниях III степени имеется высокий риск развития прогрессирующей постгеморрагической гидроцефалии.

Литература

1. *Современная терапия в неонатологии. Под ред. Н.П. Шабалова. М.: Медпресс, 2000.*
2. *Шабалов Н.П. Неонатология. СПб.: Специальная литература, 1997.*
3. *Greer F.R., Marshall S.P., Severson R.R., et al. A new mixed micellar preparation for oral vitamin K prophylaxis: randomized controlled comparison with an intramuscular formulatio in breast fed infants. Arch. Dis. Child. 1998; 79: 300—305.*

Глава 60. Внутричерепные кровоизлияния

Указатель описаний ЛС

β-адреноблокаторы
Менадиона натрия бисульфит
Пропранолол
Этамзилат

Гипотензивные ЛС
Бендазол

Мочегонные ЛС
Ацетазоламид
Фуросемид

Противосудорожные и седативные ЛС
Диазепам
Фенобарбитал

Растворы электролитов (гипотензивное и седативное действие)
Магния сульфат

Эпидемиология

Родовая травма, сопровождающаяся развитием внутричерепного кровоизлияния (ВЧК), занимает одно из последних мест в структуре заболеваемости и смертности. Однако кровоизлияния гипоксической природы, ведущая роль среди которых по-прежнему принадлежит внутрижелудочковым кровоизлияниям (ВЖК) у недоношенных детей, остаются актуальной проблемой перинатальной неврологии.

Частота развития ВЧК у новорожденных в последнее десятилетие во всем мире имеет тенденцию к снижению. Это связано с внедрением в акушерскую практику современных технологий, позволяющих осуществлять контроль за состоянием системы кровоснабжения плода, его мозгового кровообращения (МК), проводить электронный мониторинг состояния плода и определять показатель страдания плода (ПСП), а также визуализировать на разных этапах гестационного периода патологические изменения в ткани и ликворных средах головного мозга. Все это позволяет улучшить состояние беременной и плода, выбрать оптимальный срок и метод родоразрешения.

Существенный вклад в лечение и профилактику состояний, угрожаемых по развитию ВЧК, вносит использование эффективных методов интенсивной терапии и реанимации новорожденных. Перинатальные центры располагают современной диагностической и терапевтической аппаратурой, позволяющей осуществлять контроль над состоянием центрального и регионарного кровотока, визуализировать структурные особенности головного мозга и внутренних органов, проводить лечение заболеваний дыхательной системы у новорожденных, находящихся в критическом состоянии.

Так, в России в начале 80-х гг. XX в. частота развития ВЖК у недоношенных составляла 35—65%, к концу 80-х гг. XX в. она снизилась в среднем до 35—45%, а к 2000 г. не превышала 29%. Аналогичная тенденция отмечена и в Центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, где смертность от ВЖК за последние 14 лет снизилась в 10 раз.

Классификация

По этиологии:
- травматические кровоизлияния (чаще у доношенных):
  - — эпидуральные;
  - — субдуральные;
  - — субарахноидальные;
  - — внутрижелудочковые;
  - — паренхиматозные;
- гипоксические кровоизлияния:
  - — субарахноидальные;
  - — внутрижелудочковые;
  - — паренхиматозные.

По локализации:
- супратенториальные;
- интратенториальные;
- субтенториальные.

Ввиду значительной распространенности ВЖК и высокой частоты неблагоприятных исходов (смерть и раннее развитие неврологической инвалидности) на их примере в данной главе рассматриваются профилактические меры и терапевтическая тактика при ВЧК.

Этиология

Механическое повреждение поверхностных вен (чаще) и венозных синусов в процессе родов встречается преимущественно у доношенных новорожденных. У недоношенных детей основными этиологическими факторами ВЧК служат внутриутробная гипоксия, интранатальная и постнатальная асфиксия. Первое место по частоте среди ВЧК у недоношенных новорожденных занимают ВЖК.

Патогенез

Уменьшение концентрации кислорода в крови при асфиксии приводит к развитию гиперкапнии, сопровождающейся увеличением скорости МК и расширением сосудов, приводящими к возникновению ВЧК. У недоношенных новорожденных источником ВЖК служит герминативная зона, анатомо-физиологические особенности кровоснабжения которой предрасполагают к возникновению кровотечения при усилении кровотока и пролабировании сосудов. В этих условиях происходит срыв ауторегуляции МК, и он начинает зависеть от системного АД, повышение или колебания которого служат основным патогенетическим звеном в развитии ВЖК. Все факторы, приводящие к повышению системного АД (введение больших объемов жидкости, апноэ, судороги, гипогликемия, ацидоз, ИВЛ в «жестких» режимах, высокая двигательная активность ребенка, инвазивные манипуляции, пневмоторакс, внутриутробная инфекция и др.), могут служить причиной развития ВЖК при нарушении автономной церебральной гемоциркуляции.

Клинические признаки и симптомы

При субэпендимальных ВЖК I и II степени примерно в 50% случаев клинические проявления отсутствуют.

Клиническая картина при ВЖК неспецифична; могут отмечаться синдром дыхательных расстройств, повторные апноэ, неустойчивость АД, значительные нарушения микроциркуляции. Следует отметить, что выраженность этих симптомов после возникновения ВЖК быстро уменьшается.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Нейросонография (НСГ) служит основным способом определения степени тяжести кровотечения, а также распространенности и локализации сгустков крови в желудочковой системе; кроме того, она проводится с целью оценки риска развития окклюзии ликворных путей после проведения люмбальной пункции (ЛП).

Исследование спинномозговой жидкости (СМЖ) выявляет геморрагический характер ликвора и сохранность дренажа ликворной системы. Не следует проводить ЛП, если кровь в боковых желудочках занимает менее 50% их площади.

Лабораторные исследования: снижение гематокрита на 20—30%.

Для профилактики ВЖК у недоношенных, находящихся в критическом состоянии, при высоком риске его развития или прогрессирования применяют следующие методы исследования:

- мониторинг АД с целью своевременного снижения и устранения колебаний уровня АД;
- контроль температуры тела (гипотермия усиливает МК);
- контроль ЧСС (тахикардия повышает давление в венозной системе головного мозга и увеличивает риск развития кровотечения);
- мониторинг газов крови (гиперкапния и гипоксемия ведут к увеличению скорости МК);
- контроль уровня глюкозы в крови (гипогликемия способствует компенсаторному увеличению МК, а гипергликемия повышает объем циркулирующей крови вследствие развития гиперосмолярности плазмы, что также усиливает МК);
- ЭхоКГ с целью выявления гемодинамически значимого артериального протока (АП), при закрытии которого резко увеличивается МК;
- допплерографию сосудов головного мозга (риск развития ВЖК повышается при увеличении линейных скоростей МК и снижении индекса сосудистой сопротивляемости, а также колебаниях МК и значительном — в 2—3 раза — повышении скоростей МК после закрытия гемодинамически значимого АП);
- мониторинг показателей КОС, напряжения кислорода и углекислого газа в артериальной крови;
- МРТ или КТ головного мозга (по показаниям: при прогрессирующей гидроцефалии, при подозрении на субдуральную гематому).

Дифференциальный диагноз

При динамической НСГ не представляет затруднений. ВЖК следует дифференцировать от ишемического инсульта, нейроинфекций.

Клинические рекомендации

Общий охранительный режим.

Гемостатическая терапия

Менадиона натрия бисульфит в/м 0,1 мл/кг, однократно **или**
Этамзилат в/в или в/м 12,5—125 мг/кг/сут до наступления клинического эффекта.

Коррекция сердечно-сосудистых нарушений

С целью снижения АД при артериальной гипертонии, снижения ЧСС в случае развития тахикардии применяют:

Бендазол, 1% р-р, в/в 0,1 мл/сут до наступления клинического эффекта **или**
Магния сульфат, 25% р-р, в/в или в/м 0,1—0,2 мл/кг до наступления клинического эффекта

±

Пропранолол в/в струйно медленно 0,5—2 мг/кг/сут (растворить в 5 мл изотонического р-ра натрия хлорида) до наступления клинического эффекта.

Седативная и противосудорожная терапия

Диазепам в/в 0,2 мг/кг (при самостоятельном дыхании), 0,4—1 мг/кг (у детей, находящихся на ИВЛ), всего 1—2 раза **или**
Магния сульфат, 25% р-р, в/в или в/м 0,1—0,2 мл/кг до наступления клинического эффекта **или**
Фенобарбитал внутрь 5 мг/кг/сут в 1 прием (при гипервозбудимости), в/в или в/м 10—20 мг/кг/сут (максимальная суточная доза 60 мг) в 1—2 введения (при судорогах) до наступления клинического эффекта.

Терапия диуретиками

При прогрессирующей постгеморрагической вентрикуломегалии назначают ацетазоламид — ЛС, обладающее диуретическими свойствами, которое также угнетает продукцию СМЖ и оказывает слабый противосудорожный эффект:

Ацетазоламид внутрь 10—50 мг/кг/сут в 2 приема, 3 сут (затем перерыв на 1—2 сут с последующим возобновлением приема ЛС).

При отеке легких и головного мозга, олигурии и застойной сердечной недостаточности применяют петлевые диуретики:

фуросемид в/в 1—2 мг/кг до наступления клинического эффекта.

Коррекция КОС и газов крови

Проводится по общим принципам в зависимости от имеющихся нарушений.

Дренаж желудочковой системы головного мозга

ЛП проводят начиная со 2-го дня после ВЖК, в течение 3—5 дней ежедневно, затем через 1—2 дня до санации ЦСЖ (для профилактики развития постгеморрагического слипчивого арахноидита). В повторных люмбальных пункциях нуждаются новорожденные с прогрессирующей вентрикуломегалией и ростом окружности головы.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения: снижение частоты тяжелых форм ВЧК, профилактика их прогрессирования, снижение уровня смертности и последующей неврологической инвалидности.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При длительном применении **ацетазоламида** отмечается задержка процесса миелинизации в нервной системе, повышается риск развития нефрокальциноза. Использование ЛС сопровождается развитием гипокалиемического ацидоза, в связи с чем необходимо дополнительное введение препаратов калия.

Повторные ЛП при прогрессирующей постгеморрагической гидроцефалии увеличивают риск инфицирования ЦСЖ, не всегда снижают риск шунтирования, могут вызвать вторичную окклюзию желудочковой системы.

Ошибки и необоснованные назначения

Использование аминофиллина, пентоксифиллина, дипиридамола, растворов, улучшающих микроциркуляцию, и гепарина увеличивает риск развития кровотечения. При повышении и колебаниях МК относительно противопоказаны допамин (увеличивает риск возникновения артериальной гипертонии) и введение коллоидных растворов.

Достоверные данные о положительном влиянии пирацетама на метаболизм и МК при ВЧК отсутствуют, однако отдельные исследователи указывают на его ноотропный эффект у новорожденных.

Прогноз

При ВЖК I—II степени прогноз в отношении психомоторного развития благоприятный.

При ВЖК III степени и **прогрессирующей внутренней постгеморрагической гидроцефалии** в отсутствие своевременной нейрохирургической коррекции в 15% случаев развиваются гидроанэнцефалия (прогрессирующая внутренняя гидроцефалия с атрофией вещества головного мозга) и тяжелые неврологические нарушения.

Литература

1. *Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М.: Триада-Х, 2001.*
2. *Современная терапия в неонатологии. Под ред. Н.П. Шабалова. М.: Медпресс, 2000.*
3. *Шабалов Н.П., Любимченко В.А., Пальчик А.Б., Ярославский В.К. Асфиксия новорожденных. М.: МЕДпресс, 1999.*
4. *Шабалов Н.П. Неонатология. СПб.: Специальная литература, 1997.*
5. *Kennedy C.R., Ayers S., Campbell M J., Elbourne D., Hope P. Johnson A on behalf*

of The International PVHD Drug Trial Group. Randomized controlled trial of acetazolamide and furosemide in posthemorrhagic ventricular dilatation in infancy: follow-up at one year. Pediatrics in press 2001.

6. *Ventriculomegaly Trial Group: Randomized trial of early tapping in neonatal posthaemorrhagic ventricular dilatation. Arch. Dis. Child. 1990; 65: 3—10.*
7. *Volpe J.J. Neurology of the newborn W.B. Saunders Company 2001.*

Глава 61. Гипоксически-ишемические поражения головного мозга у новорожденных

Указатель описаний ЛС

Мочегонные ЛС
Маннитол
Фуросемид

Противосудорожные и седативные ЛС
Диазепам
Клоназепам
Лоразепам
Фенитоин
Фенобарбитал
Фосфенитоин*

Растворы электролитов (гипотензивное и седативное действие)
Магния сульфат

Ишемия головного мозга — недостаточность (гипоксия) или полное прекращение (аноксия) снабжения головного мозга кислородом.

Гипоксически-ишемические поражения мозга у новорожденных относятся к одной из актуальных проблем перинатальной неврологии. Это связано с высокой частотой внутриутробного воздействия гипоксии на плод, интранатальной и постнатальной асфиксией и прежде всего с отсутствием в мировой медицинской практике эффективных лекарственных методов терапии тяжелых (структурных) форм этого заболевания.

Эпидемиология

Частота рождения детей в асфиксии составляет 0,5—9%, однако лишь у 6—10% детей с признаками органического поражения ЦНС (детский церебральный паралич, олигофрения и др.) причиной последнего служит асфиксия.

Классификация

Выделяют **3 степени тяжести** ишемии головного мозга новорожденных:

- **I степень (легкая)** — с функциональными транзиторными изменениями ЦНС (длительность не более 7 суток);
- **II степень (средней тяжести)** — с угнетением или возбуждением ЦНС (длительность более 7 суток), судорогами (чаще дисметаболическими), транзиторной внутричерепной гипертензией и вегето-висцеральной дисфункцией;
- **III степень (тяжелая)** — с развитием сопора, комы, судорог, дисфункции ствола головного мозга (клиническая картина отека мозга).

Этиология

К основным причинам ишемии головного мозга у новорожденных относятся:

- **антенатальные**: нарушение маточного и фетоплацентарного кровотока, маточные кровотечения, задержка внутриутробного развития, тромбоэмболические осложнения;
- **интранатальные**: гипоксия и асфиксия плода, брадикардия у плода, патология пуповины, тяжелые кровотечения в родах;
- **постнатальные**: асфиксия, снижение АД, наличие гемодинамически значимого артериального протока, гиповолемия, повышение ВЧД, тромбоэмболические осложнения (при ДВС-синдроме, полицитемии, катетеризации центральных вен), апноэ с брадикардией, врожденный порок сердца (ВПС) со стойкой гипоксемией.

Патогенез

Пусковым механизмом в развитии церебральной ишемии у новорожденных служит **дефицит O_2**. Он приводит к возникновению метаболических расстройств в ткани головного мозга вплоть до развития коагуляционного некроза и постепенной гибели нейронов. Наряду с этим нарушаются механизмы ауторегуляции мозгового кровотока, и он начинает зависеть от уровня системного АД. Отличия в кровоснабжении головного мозга доношенных и недоношенных детей обусловливают различную локализацию структурных изменений при **ишемии III степени**: селективный некроз нейронов, парасагиттальный некроз, фокальный ишемический некроз отмечаются преимущественно у доношенных новорожденных, а перивентрикулярная лейкомаляция — у недоношенных.

Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления зависят от тяжести ишемии головного мозга.

Для **ишемии I—II степени** (оценка по шкале Апгар при рождении 4—7 баллов) характерно наличие транзиторного синдрома возбуждения или угнетения ЦНС. **Синдром возбуждения** может проявляться двигательным беспокойством, тремором, вздрагиваниями, немотивированным криком, умеренной тахикардией и тахипноэ при пробуждении. К **симптомам угнетения** относятся гипокинезия, мышечная гипотония или дистония, быстрое истощение врожденных рефлексов, снижение церебральной активности.

При **ишемии III степени** наблюдается прогрессирующее в течение первых часов жизни угнетение активности головного мозга с развитием сопора или коматозного состояния, проявляющегося адинамией, арефлексией, атонией, нарушением функции ствола головного мозга (расширение зрачков со снижением или отсутствием реакции на свет, симптом «кукольных глаз»). Наряду с этим могут отмечаться судороги, нередко с развитием эпистатуса, явления декортикации и децеребрации, прогрессирующая тканевая внутричерепная гипертензия, отек мозга. У доношенных детей ишемия III степени чаще развивается при тяжелой асфиксии в родах (оценка по шкале Апгар 0—3 балла на 10-й, 15-й и 20-й минутах жизни). Выраженная гипоксия приводит к развитию **полиорганной недостаточности**, к проявлениям которой относятся:

- легочная гипертензия, нарушение сурфактантной системы, легочное кровотечение;
- олигурия, острая почечная недостаточность;
- падение уровня АД, снижение сердечного выброса;
- метаболический ацидоз, гипогликемия, гипокальциемия, гипонатриемия;
- некротизирующий энтероколит, нарушение функции печени;
- тромбоцитопения, ДВС-синдром.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают на основании данных о внутриутробной гипоксии, интрана-

тальной и постнатальной асфиксии (умеренной и тяжелой), наличии клинических неврологических симптомов, а также результатов **дополнительных исследований**. К числу последних относятся:

- нейросонография:
  - — структурные ишемические повреждения;
  - — признаки отека или набухания головного мозга;
- допплерографическое исследование МК:
  - — увеличение МК за счет диастолического компонента (вследствие вазодилатации);
  - — увеличение средней скорости МК в 2—3 раза в сочетании с уменьшением индекса резистентности до 0,55 и менее (за счет вазопаралича); при сохранении указанных нарушений более 24 ч развивается энцефалолейкомаляция;
  - — уменьшение скорости мозгового кровотока в передней и средней мозговых артериях на 40—50%;
  - — «маятникообразный» характер кровотока в магистральных артериях мозга;
- эхокардиография:
  - — уменьшение сердечного выброса;
- определение КОС и газового состава крови:
  - — pH < 7; PaO_2 < 60 мм рт. ст., $PaCO_2$ > 45 мм рт. ст. или PaO_2 > 90 мм рт. ст. в сочетании с $PaCO_2$ < 25 мм рт. ст.;
- мониторинг уровня АД и ЧСС;
- определение гематокрита:
  - — увеличение гематокрита до 45—75%;
- определение концентрации глюкозы, кальция, натрия, калия, белка, магния, креатинина, билирубина в крови;
- коагулограмма;
- определение диуреза;
- КТ, МРТ головного мозга (по показаниям);
- исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) (по показаниям).

Дифференциальный диагноз

У детей с тяжелыми гипоксически-ишемическими поражениями головного мозга следует проводить дифференциальный диагноз с менингитом и энцефалитом (по результатам микробиологического, вирусологического и иммунологического обследований, исследования ЦСЖ).

Клинические рекомендации

В настоящее время достаточно эффективных фармакологических средств, позволяющих добиться обратного развития повреждений при ишемическом инсульте, не существует. Появляются новые данные о патогенезе этих повреждений; осуществляется активный поиск способов защиты головного мозга от ишемических поражений; многие ЛС и немедикаментозные вмешательства проходят стадию экспериментального исследования (антиоксиданты, антагонисты возбуждающих аминокислот, антагонисты кальция, легкая гипотермия).

Ишемия I—II степени тяжести

При синдроме возбуждения ЦНС и судорогах ЛС выбора:

А *Фенобарбитал внутрь 5 мг/кг (при возбуждении), в/м или в/в 10—20 мг/кг в 2 введения (не более 40 мг/кг/сут) (при судорогах), затем внутрь 5 мг/кг 1 р/сут, длительность терапии зависит от клинической картины.*

Альтернативные ЛС:

А *Диазепам в/в 0,1–2,7 мг/кг (стандартная начальная доза 300 мкг), однократно* **или**

Клоназепам внутрь 10—30 мкг/кг/сут в 3 приема, длительность терапии зависит от клинической картины **или**

Лоразепам в/в 50 мкг/кг, однократно или в зависимости от клинической картины **или**

Фенитоин в/в медленно 10—20 мг/кг однократно, затем 4—6 мг/кг/сут, длительность терапии зависит от клинической картины **или**

Фосфенитоин в/в медленно 10–20 мг/кг (дозу пересчитывают на

фенитоин) однократно, затем 4—6 мг/кг/сут, длительность терапии зависит от клинической картины.

Ишемия III степени тяжести

При отеке головного мозга (начальная стадия с явлениями вазодилатации):

Фуросемид в/в струйно 1—2 мг/кг, однократно или в зависимости от клинической картины.

При отеке головного мозга (с явлениями гипоперфузии и спазма сосудов):

Маннитол в/в капельно (в течение 30 мин) 0,5—1 г/кг/сут в 2 введения с интервалом 4—6 ч (при необходимости введения повторяют).

Последействие ЛС находится в стадии изучения; достаточно убедительных данных о влиянии его применения на исход при тяжелых гипоксических повреждениях головного мозга пока не получено.

У детей, родившихся не ранее 35-й недели гестации, перенесших тяжелую интранатальную асфиксию, применяют:

Магния сульфат в/в (в течение 10—15 мин) 250 мг/кг, однократно через 2—3 ч после рождения.

Этот способ лечения находится в стадии накопления доказательных данных.

Профилактика ишемического инсульта

При наличии факторов риска гипоксически-ишемического поражения головного мозга необходимы:

- профилактика и своевременное начало лечения гипоксии плода (с определением показателя страдания плода);
- выбор оптимального метода родоразрешения;
- оказание необходимой помощи и реанимационных мероприятий при рождении;
- поддержание требуемого уровня вентиляции, КОС и газового состава крови;
- нормализация функций сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, гомеостаза, свертывающей системы крови;
- профилактика гипергидратации (при развитии отека мозга общий объем жидкости должен быть уменьшен на $^1/_3$ среднесуточной потребности);
- восполнение ОЦК при гиповолемии.

Указанные меры позволяют добиться значительного снижения риска развития ишемического инсульта.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения: профилактика ишемических инсультов (отсутствие структурных изменений при нейросонографии, КТ, МРТ), снижение ранней психоневрологической инвалидности.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Избыточное введение жидкости (гипергидратация) может вызвать кровоизлияния в очаги ишемии мозговой ткани.

Нераспознанная гиповолемия сопровождается высоким риском развития стойкой гипоперфузии мозга.

Быстрое в/в введение фенитоина вызывает местные реакции и сосудистые кризы, некротизирующий энтероколит, брадикардию.

Ошибки и необоснованные назначения

Эффективность применения **ГКС** при гипоксически-ишемическом отеке мозга не доказана.

В остром периоде гипоксически-ишемических поражений не показаны **ЛС, улучшающие микроциркуляцию**, поскольку их использование повышает риск развития повторных кровотечений.

Применение **витаминов** не показано.

Достаточно убедительных данных о целесообразности и эффективности применения **ноотропных ЛС** не получено.

Прогноз

При легком и среднетяжелом гипоксически-ишемическом поражении головного мозга неврологические расстройства возникают нечасто, носят транзиторный, функциональный характер и исчезают к возрасту 1—3 года (на фоне терапии).

Структурные гипоксически-ишемические нарушения приводят к развитию органического поражения ЦНС, к основным формам которого относятся:

- **селективный нейрональный некроз:**
  - — задержка психомоторного развития;
  - — микроцефалия;
  - — спастический или атонический тетрапарез;
  - — атаксия;
- **парасагиттальный некроз:**
  - — спастический тетрапарез (в верхних конечностях выражен больше, чем в нижних);
  - — задержка психомоторного развития;
- **фокальный и мультифокальный некроз:**
  - — очаговые судорожные припадки;
  - — задержка психомоторного развития;
  - — гемипарез;
  - — поражение подкорковых ганглиев;
  - — гиперкинетическая форма детского церебрального паралича или спастический тетрапарез;
  - — задержка психомоторного развития;
  - — перивентрикулярная лейкомаляция;
  - — спастическая диплегия;
  - — нарушение зрения, слуха;
  - — нарушение когнитивных функций.

Литература

1. *Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М.: Триада-Х, 2001.*
2. *Современная терапия в неонатологии. Под ред. Н.П. Шабалова. М.: Медпресс, 2000.*
3. *Шабалов Н.П., Любимченко В.А., Пальчик А.Б., Ярославский В.К. Асфиксия новорожденных. М.: Медпресс, 1999.*
4. *Volpe J.J. Neurology of the newborn. W.B. Saunders Company 2001.*

Глава 62. Сердечно-сосудистые заболевания у новорожденных

Нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы у новорожденных часто связано с врожденными пороками сердца.

Врожденные пороки сердца (ВПС) являются основной причиной смерти детей первого года жизни. Частота ВПС составляет 30% от всех пороков развития. Основной причиной рождения детей с ВПС является полигенно-мультифокальное наследование. Встречается более 90 вариантов ВПС и множество их сочетаний. Частота тяжелых врожденных пороков сердца составляет 1 на 400 новорожденных. Как правило, они проявляются цианозом, аритмиями и сердечной недостаточностью.

К наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеваниям новорожденных, при которых требуется фармакотерапия, относятся застойная сердечная недостаточность, артериальная гипотония и открытый артериальный проток.

При функциональных шумах в сердце ограничиваются наблюдением.

Застойная сердечная недостаточность

Сердечная недостаточность (СН) — неспособность сердца обеспечить адекватное кровоснабжение органов без участия дополнительных компенсаторных механизмов, не приводимых в действие при тех же обстоятельствах, если функциональные возможности сердца находятся в пределах нормы.

Эпидемиология

Данные о распространенности СН как таковой не найдены. Одной из частых причин развития СН служат пороки сердца. У детей, родившихся живыми, распространенность пороков сердца составляет 0,45—4,15%; как правило, к развитию СН приводят пороки с нарушением функции левых отделов сердца.

Классификация

Классификация СН основана на тяжести клинической картины (А.С. Шарыкин, 2000):

- **I степень** — умеренные тахикардия и одышка (до 120% от нормальной ЧСС, составляющей у новорожденных примерно 95—145 уд/мин, и частоты дыхания — ЧД) в покое или при небольшой нагрузке (сосание); печень увеличена не более чем на 3 см. Размеры сердца могут быть нормальными. С помощью медикаментозной терапии удается добиться компенсации показателей;
- **II степень** — нарастание тахикардии и одышки до 125—150% от нормы; печень увеличена более чем на 3 см. Возможны отеки на стопах и лице, беспокойство, затруднение при кормлении, периодически прослушиваются непостоянные застойные хрипы в легких. При рентгенологическом исследовании и ЭхоКГ заметная дилатация полостей желудочков. Медикаментозная терапия уменьшает симптомы до уровня I степени тяжести,
- **III степень** — тахикардия и одышка достигают 160% и более, печень плотная и увеличена более чем на 3 см, периферические отеки и асцит, постоянные застойные хрипы в легких. Ребенок вял, заторможен. Границы сердца значительно расширены. Стандартная медикаментозная терапия малоэффективна, нередко требуется проведение ИВЛ для стабилизации состояния;

- **IV степень (кардиогенный шок)** — артериальная гипотония, некомпенсированный ацидоз, спазм периферических сосудов (снижено наполнение капилляров кровью, холодные конечности), бледность, резкое угнетение ЦНС, олигурия. Возможна брадикардия (ЧСС < 80 уд/мин).

Этиология

- Врожденные пороки сердца, чаще с обструкцией в области левых отделов сердца (выраженный стеноз аорты, коарктация аорты, гипоплазия левого желудочка).
- Гипоксическая дисфункция миокарда, метаболические нарушения.
- Кардиомиопатия.
- Миокардит, перикардит.
- Врожденные нарушения ритма сердца.
- Гипергидратация вследствие водянки плода иммунной и неиммунной природы, перераспределения крови (например, при открытом артериальном протоке), ятрогении.
- Чрезмерно выраженная постнагрузка.

Патогенез

В большинстве случаев СН развивается в результате перегрузки сердца объемом или давлением, а также на фоне аритмий сердца. Кроме того, определенное значение имеет уменьшение сократительной активности миокарда за счет перенесенной гипоксии или воспалительного процесса. У новорожденных чаще отмечается левожелудочковая СН.

Основные звенья патогенеза:

- повышение легочного кровотока, интерстициальный отек легких;
- одышка, гипоксия;
- выброс катехоламинов;
- тахикардия, централизация кровообращения;
- метаболический ацидоз;
- снижение сократительной функции миокарда.

Клинические признаки и симптомы

К основным клиническим признакам относятся тахикардия, одышка, хрипы в легких (застой в малом круге кровообращения), увеличение печени, отеки (застой в большом круге кровообращения), бледная и прохладная на ощупь кожа, олигурия.

См. «Классификация».

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Требуется не только установление диагноза СН как таковой, но и определение ее причины, без уточнения которой невозможен подбор этиотропного лечения.

Кроме тщательного **физикального обследования с определением пульса и АД на руках и ногах** необходимы следующие исследования:

- ЭхоКГ;
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки;
- электрокардиография;
- определение КОС и газов крови, гипероксическая проба.

В процессе наблюдения и лечения необходимо осуществлять мониторинг основных физиологических показателей (ЧСС, ЧД, АД, температура тела, диурез), а также проводить пульсоксиметрию и мониторинг газового состава крови.

Дифференциальный диагноз

Проводится между заболеваниями, которые могли привести к развитию СН.

Клинические рекомендации

Снижение общего объема вводимой жидкости на $^1/_3$ и более от физиологической потребности (снижение ОЦК и нагрузки на сердце) с последующим индивидуальным подбором необходимой дозы.

Перевод на ИВЛ при СН III и IV степени (ликвидация гипоксии).

Улучшение сократительной функции миокарда

С целью улучшения сократительной функции миокарда назначают сердечные гликозиды в сочетании с препаратами калия:

Дигоксин в/в 0,03 мг/кг/сут в 6 введений, 2 сут (достигается доза насыщения; достижение дозы насыщения возможно также с помощью введения 1/2 дозы одномоментно, а затем по 1/4 через 8 и 16 ч), затем в/в 0,005 мг/кг 2 р/сут (поддерживающая доза), длительность поддерживающей терапии определяют индивидуально

\+

Калия хлорид в/в 1—2 ммоль/кг/сут (с учетом поступления калия с питанием), длительность терапии зависит от длительности курса дигоксина (концентрация вводимого р-ра не должна превышать 40 ммоль/л, а максимальная скорость введения 0,2 ммоль/кг/ч).

Однако **в случае преобладания артериальной гипотонии и в экстренных ситуациях** показано применение кардиотоников:

Допамин в/в с 2 мкг/кг/мин (у детей с массой тела более 1500 г) или с 1 мкг/кг/мин (у детей с массой тела менее 1500 г), при необходимости повышая дозу до 6—10 мкг/кг/мин, индивидуально определяют длительность терапии и осуществляют дальнейший подбор дозы (дозу следует повышать постепенно, под контролем АД и ЧСС)

(в низких дозах ЛС вызывает расширение коронарных, почечных и мезентериальных сосудов, в высоких — повышает системное сосудистое сопротивление)

±

Добутамин в/в с 2 мкг/кг/мин (у детей с массой тела более 1500 г) или с 1 мкг/кг/мин (у детей с массой тела менее 1500 г), при необходимости повышая дозу до 6—10 мкг/кг/мин, индивидуально определяют длительность терапии и осуществляют дальнейший подбор дозы (дозу следует повышать постепенно, под контролем АД и ЧСС).

По сравнению с допамином добутамин обладает более выраженным кардиотоническим действием, но слабо влияет на величину системного сосудистого сопротивления.

Терапия диуретиками

Назначение **мочегонных ЛС** способствует уменьшению ОЦК, снижению давления в малом и большом круге кровообращения, уменьшению рабочей нагрузки на миокард.

В остром периоде используется фуросемид:

Фуросемид в/в или в/м 1—3 мг/кг/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

При необходимости длительного и более мягкого воздействия применяют спиронолактон:

Спиронолактон внутрь 2—3 мг/кг/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

Терапия β-адреноблокаторами

При гипертрофической кардиомиопатии ЛС выбора служат β-адреноблокаторы:

Пропранолол в/в 0,25—0,5 мг/кг 3 р/сут (при необходимости разовую дозу можно повысить до 2 мг/кг), длительность терапии определяют индивидуально.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения: нормализация ЧСС, уменьшение выраженности гепатомегалии и отеков, исчезновение хрипов в легких.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Передозировка **дигоксина** опасна для жизни.

Выход **допамина** из сосудистого русла вызывает ишемию тканей

Фуросемид при длительном одновременном использовании с аминогликозидными антибиотиками усиливает ототок-

сическое действие последних, а в сочетании с цефалоспоринами — их нефротоксичность; при длительном применении ЛС способствует вымыванию кальция из костей с последующим его отложением в почках.

Ошибки и необоснованные назначения

Необоснованны следующие назначения:

- избыточное введение жидкости при инфузионной терапии;
- назначение ингаляций кислорода при пороках сердца с открытым артериальным протоком;
- использование допамина и добутамина без контроля АД, особенно у недоношенных детей (допамин не вводится при повышенном АД, а добутамин — при повышенном АД и гиповолемии);
- применение дигоксина без мониторинга ЧСС: при ЧСС менее 120 уд/мин или при желудочковых тахиаритмиях дигоксин не вводится; в последнее время все чаще высказываются сомнения в рациональности использования дигоксина у новорожденных;
- прием спиронолактона при почечной недостаточности (т.к. при этом повышается риск развития гиперкалиемии);
- применение препаратов калия при олигурии, анурии, гиперкалиемии;
- применение пропранолола при артериальной гипотензии, брадикардии, бронхоспазме.

Прогноз

Смертность при СН зависит от вызвавшей ее причины. Наиболее высока смертность при СН, обусловленной пороками сердца (общая смертность при ВПС составляет 29% к концу 1-й недели жизни, 42% — к концу 1-го месяца, 87% — к концу 1-го года).

Артериальная гипотония

Указатель описаний ЛС

Артериальная гипотония — устойчивое снижение среднего АД ниже показателя, соответствующего гестационному возрасту ребенка.

Эпидемиология

Артериальная гипотония выявляется у 25—30% новорожденных, находящихся в отделениях реанимации. В первые сутки жизни она чаще обусловлена гиповолемией и снижением сократительной активности миокарда, а на 2—3-й неделях жизни на первый план выходит надпочечниковая и сосудистая недостаточность, связанная с инфекционно-токсическими нарушениями.

Этиология

- Гиповолемия.
- Снижение сократительной функции миокарда.
- Надпочечниковая недостаточность и сосудистая недостаточность, вызванная другими причинами.

Патогенез

Вследствие недостаточной перфузии нарастает тканевая гипоксия, возникает и усиливается метаболический ацидоз, нарушается проницаемость капиллярной стенки, жидкость выходит из сосудистого русла, нарастает гиповолемия, возникает ДВС-синдром, что в свою очередь приводит к дальнейшему падению АД и нарушению тканевой перфузии.

Клинические признаки и симптомы

Вялость, бледность, ослабление или исчезновение пульса на периферических артериях, олигурия, анурия.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Своевременная диагностика артериальной гипотонии у новорожденного возможна лишь при условии мониторинга АД, причем с этой целью предпочтительно использование неинвазивных методов.

Для выявления причины артериальной гипотонии проводят исследования:
- ЭхоКГ;
- электрокардиографию;
- УЗИ надпочечников, в отдельных случаях — определение гормонального статуса.

В процессе наблюдения и лечения необходимо осуществлять мониторинг основных физиологических показателей (ЧСС, ЧД, АД, температура тела, диурез), а также проводить пульсоксиметрию и мониторинг газового состава крови.

Дифференциальный диагноз

Проводится между заболеваниями, которые могли привести к развитию артериальной гипотонии.

Клинические рекомендации

Восполнение ОЦК

При наличии гиповолемии восполняют ОЦК:

Гидроксиэтилкрахмал, 6% р-р, в/в 15—20 мл/кг, возможно повторное введение через 6—12 ч.

Возможно применение в этих же дозах свежезамороженной плазмы или, в экстренных ситуациях, изотонического раствора натрия хлорида.

Повышение общего периферического сопротивления

Применяют кардиотоники и ЛС, повышающие общее периферическое сопротивление:

Допамин в/в с 2 мкг/кг/мин (у детей с массой тела более 1500 г) или с 1 мкг/кг/мин (у детей с массой тела менее 1500 г), при необходимости повышая дозу до 6—10 мкг/кг/мин, индивидуально определяют длительность терапии и осуществляют дальнейший подбор дозы (дозу следует повышать постепенно, под контролем АД и ЧСС)

±

Добутамин в/в с 2 мкг/кг/мин (у детей с массой тела более1500 г) или с 1 мкг/кг/мин (у детей с массой тела менее 1500 г), при необходимости повышая дозу до 6—10 мкг/кг/мин, индивидуально определяют длительность терапии и осуществляют дальнейший подбор дозы (дозу следует повышать постепенно, под контролем АД и ЧСС).

Терапия ГКС

При неэффективности указанных вмешательств показано применение ГКС (предпочтительнее обладающих слабой минералокортикоидной активностью):

Дексаметазон в/в 0,5 мг/кг/сут, вплоть до стойкой нормализации АД.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности терапии: нормализация АД, диуреза, тканевой перфузии, ликвидация ацидоза.

Осложнения и побочные эффекты лечения

См. подглаву «Застойная сердечная недостаточность».

Ошибки и необоснованные назначения

У детей с глубокой недоношенностью быстрое в/в введение растворов для восполнения ОЦК (главным образом, коллоидов) может спровоцировать внутрижелудочковое кровоизлияние за счет резкого повышения АД.

Прогноз

Зависит от выраженности артериальной гипотонии и тяжести основного заболевания.

Открытый артериальный проток

Указатель описаний ЛС

Индометацин

Эпидемиология

На долю открытого артериального протока (ОАП) приходится 7,4% от общего количества случаев ВПС. У 29,8% детей с ОАП на протяжении первых месяцев жизни развиваются критические состояния. У большинства недоношенных детей в первые дни после рождения артериальный проток открыт.

Классификация

В зависимости от величины сброса крови подразделяется на **гемодинамически значимый** и **гемодинамически незначимый** функционирующий артериальный проток (в последнем случае лечение в периоде новорожденности не требуется).

Этиология

Функционирование ОАП относится к преходящим нарушениям переходного этапа кровообращения и отмечается в основном у недоношенных детей, причем чем ниже гестационный возраст, тем длительнее может сохраняться ОАП.

Патогенез

В отличие от крупных сосудов эластического типа АП представляет собой сосуд с выраженным мышечным слоем, что обусловливает его закрытие в неонатальном периоде. Физиологическое закрытие протока обеспечивается за счет уменьшения его диаметра, анатомическое обычно происходит в течение первых недель неонатального периода. Во внутренней оболочке (интиме) протока накапливается гиалиновая кислота, способствующая сокращению его стенки. Считается, что основным фактором, обусловливающим закрытие протока, служит увеличение напряжения кислорода в артериальной крови. Причинами незаращения считаются гипоксия, гиперкапния, увеличение концентрации простациклина и простагландина E2, преждевременное закрытие овального окна. При широком АП за счет сброса крови слева направо отмечается гипоперфузия головного мозга, почек и кишечника.

Клинические признаки и симптомы

При гемодинамически значимом функционирующем АП сброс крови происходит слева направо, что обусловливает гиперволемию малого круга кровообращения с последующим развитием левожелудочковой и правожелудочковой недостаточности и отека легких. Как правило, заболевание начинает проявляться на 2—3-й день жизни. При этом у ребенка имеются признаки застойной СН.

См. подглаву «Застойная сердечная недостаточность».

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

При обследовании ребенка выявляются признаки функционирования протока и застойной СН. Характерно нарастание симптомов СН при переходе на более мягкие параметры ИВЛ. Это объясняется тем, что при снижении среднего внутригрудного давления возрастает разница между давлением в аорте и легочной артерии. При этом увеличивается сброс крови и усиливается недостаточность кровообращения.

Рекомендуемые методы исследования:

- физикальное обследование:
  - — тахикардия;
  - — сердечный ритм «галопа»;
  - — систолический или систоло-диастолический шум;
  - — усиленный сердечный толчок;
  - — «скачущий» пульс, пульсовое давление более 25 мм рт. ст.;
- ЭхоКГ с определением кровотока в магистральных артериях:
  - — увеличение конечного диастолического размера левого желудочка;
  - — увеличение диастолического размера левого предсердия;
  - — увеличение отношения размеров левого предсердия к диаметру аорты на уровне клапанного кольца (более 1,1);
  - — уменьшение отношения периода напряжения ко времени изгнания левого желудочка (менее 0,25);
  - — снижение диастолической скорости кровотока в магистральных артериях головного мозга с увеличением индекса их сосудистой резистентности;
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки;
- электрокардиография;
- определение КОС и газового состава крови;
- проба на дифференцированную оксигенацию на правой (предуктальный кровоток) и левой (постдуктальный кровоток) руках. Если справа насыщение артериальной крови кислородом выше, чем слева, и различие составляет более 20%, проба считается положительной. Такой результат свидетельствует о возможном наличии ОАП.

В процессе наблюдения и лечения необходимо осуществлять мониторинг основных физиологических показателей (ЧСС, ЧД, АД, температура тела, диурез), а также проводить пульсоксиметрию и мониторинг газового состава крови.

Дифференциальный диагноз

ОАП следует дифференцировать от других ВПС (дефект аорто-легочной перегородки, стеноз ветвей легочной артерии, дефект межжелудочковой перегородки с недостаточностью аортальных клапанов).

Клинические рекомендации

Своевременному закрытию АП способствуют обеспечение оптимальной оксигенации и недопущение перегрузки жидкостью.

При наличии гемодинамически значимого АП без тенденции к его закрытию показано использование индометацина (ингибитора простагландинсинтетазы, уменьшающего образование и накопление простагландина E):

Индометацин внутрь[1] 0,1 мг/кг, однократно (по показаниям трехкратно).

[1] В/в применение индометацина более эффективно, но в РФ индометацин для в/в применения пока не зарегистрирован.

Обсуждается профилактическое назначение индометацина детям с очень низкой массой тела, находящимся на ИВЛ.

При неэффективности указанного метода осуществляется **хирургическое закрытие** ОАП.

Оценка эффективности лечения

Закрытие АП, уменьшение и последующее исчезновение признаков СН, облегчение процесса перевода с ИВЛ на самостоятельное дыхание.

Осложнения и побочные эффекты лечения

К возможным осложнениям при использовании **индометацина** относятся тромбоцитопения или тромбастения, транзиторный подъем концентраций мочевины и креатинина в плазме крови, олигурия (требуется назначение фуросемида).

Ошибки и необоснованные назначения

Избыточное введение растворов для восполнения ОЦК.

Назначение индометацина при кровоточивости или наличии выраженной коагулопатии, тромбоцитопении, почечной недостаточности с олигурией или без таковой, гипербилирубинемии.

Прогноз

При условии правильного лечения и профилактики смертность при ОАП не превышает 1%.

Литература

1. *Акарреги М.Дж., Белл Э.Ф. и др. Руководство по неонатологии Университета Айовы. Айова, США, 1997.*
2. *Басаргина Е.Н. Патогенетические основы лечения сердечной недостаточности у детей. Рос. вестн. перинатол. педиатр., 2003; 1: 38—43.*
3. *Затикян Е.П. Кардиология плода и новорожденного. М.: Инфо-Медиа, 1996.*
4. *Современная терапия в неонатологии. Под ред. Н.П. Шабалова. М.: Медпресс, 2000.*
5. *Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. 1. М.: ГОЭТАР-Медицина, 2000.*
6. *Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни. Под ред. М.А. Школьниковой, Л.А. Кравцовой. М.: Медпрактика-М, 2002.*
7. *Шабалов Н.П. Неонатология. СПб.: Специальная литература, 1997.*

Глава 63. Врожденная пневмония

Указатель описаний ЛС

[1] ЛС, зарегистрированное в РФ: Хилак форте.
[2] ЛС, зарегистрированное в РФ: Энтерол.
[3] ЛС, зарегистрированное в РФ: Ликопид.

Пневмония — острое инфекционное заболевание, характеризующееся очаговым поражением респираторных отделов легких, наличием внутриальвеолярной экссудации и выраженными в различной степени лихорадкой и интоксикацией.

К врожденным (внутриутробным) относят пневмонии, возникшие антенатально и интранатально.

Эпидемиология

По данным МЗ РФ, в 2002 г. заболеваемость врожденной пневмонией составила 7,6 на 1000 детей, родившихся живыми. У детей, находящихся в критическом состоянии, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии, распространенность врожденной пневмонии варьирует от 6 до 15%.

Классификация

По этиологическому принципу врожденную пневмонию подразделяют на:
- вирусную;
- бактериальную;
- паразитарную;
- грибковую;
- смешанную.

По распространенности процесса выделяют пневмонию очаговую и сегментарную.

По степени тяжести пневмония бывает:
- легкая;
- средней тяжести;
- тяжелая.

По течению пневмонию подразделяют на:
- острую (2—6 недель);
- подострую (6—8 недель);
- затяжную (12—14 недель):
  - — непрерывную;
  - — с обострениями и рецидивами (К.А. Сотникова, 1985).

Этиология

При антенатальном трансплацентарном инфицировании наиболее частыми возбудителями служат бактерии рода *Listeria*, а также цитомегаловирус и вирус простого герпеса, при интранатальном — микроорганизмы, часто поражающие органы мочеполовой системы (*Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *Ureaplasma*, вирус простого герпеса типа 2, *Candida* spp., *Streptococcus* группы В).

Если беременная длительно находится в стационаре и у нее развивается внутрибольничная инфекция, врожденная пневмония у ребенка может быть вызвана *Klebsiella pneumoniae*, коагулазоотрицательными стафилококками, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis* и др.

Нередко возбудитель остается нераспознанным, особенно при взятии материала для бактериологического исследования после начала антибактериальной терапии. Микроорганизм, выделенный из зева, кишечника, верхних дыхательных путей, далеко не всегда можно считать причиной развития заболевания. Так, по данным Н.П. Шабалова, высеянный из зева микроорганизм лишь в 25—30% случаев служит истинным возбудителем пневмонии.

Патогенез

Инфицирование плода может происходить **трансплацентарно** (гематогенно) или **бронхогенно**. Гематогенный путь передачи инфекции типичен для антенатальной пневмонии, бронхогенный — для интранатальной. В родах возбудитель попадает в легкие с аспирированными инфицированными околоплодными водами.

В возникновении пневмонии большое значение имеет массивность инфицирования и вирулентность возбудителей.

Пневмония часто становится причиной развития дыхательной недостаточности (ДН), приводящей к гипоксемии и гипоксии, гиперкапнии, смешанному ацидозу. Метаболические нарушения и инфекционный токсикоз приводят к нарушению деятельности практически всех органов и систем. В этом случае речь идет о критическом состоянии.

Факторы риска развития врожденной пневмонии:

- осложненное соматической или акушерской патологией течение беременности у матери, приводящее к хронической внутриутробной гипоксии плода и асфиксии, а также к угнетению иммунной реактивности организма ребенка;
- асфиксия с аспирационным синдромом;
- длительный безводный период;
- наличие инфекционных заболеваний у матери;
- незрелость легочной ткани;
- внутричерепная и спинальная родовые травмы;
- недоношенность и задержка внутриутробного развития.

Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина пневмонии складывается из признаков интоксикации, ДН и симптомов присоединившихся осложнений.

Интоксикация проявляется у новорожденных вялостью, приступами апноэ, бледностью и сероватым оттенком кожного покрова, отказом от сосания, парезом мускулатуры ЖКТ.

Признаками **дыхательных нарушений** служат учащение дыхания, втяжение уступчивых мест грудной клетки, раздувание крыльев носа, стонущее, кряхтящее дыхание, акроцианоз и разлитой цианоз.

Из **неспецифических признаков** воспалительного процесса отмечаются гепатоспленомегалия, раннее появление желтухи и ее высокая интенсивность. Повышение температуры тела отмечается нечасто. Для детей первых суток жизни более характерна гипотермия.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

При диагностике врожденной пневмонии выделяют две группы критериев — **основные** (для подтверждения диагноза достаточно одного из них) и **вспомогательные** (для подтверждения диагноза необходимо наличие 3 и более критериев).

Основные диагностические критерии врожденной пневмонии:

- очаговые инфильтративные тени на рентгенограмме (при проведении рентгенологического исследования в первые 3 суток жизни; однако в 30% случаев могут отсутствовать);
- высев у матери и ребенка идентичной микрофлоры (при условии взятия материала в первые сутки жизни);
- наличие пневмонии при патологоанатомическом исследовании у умершего ребенка в возрасте до 4 суток жизни;
- при аспирационном синдроме развитие пневмонии в течение первых 3 суток жизни (этот критерий применим в тех случаях, когда аспирация произошла интранатально и была подтверждена при отсасывании содержимого из трахеи непосредственно после рождения ребенка).

Вспомогательные диагностические критерии врожденной пневмонии (ни один из критериев сам по себе не может свидетельствовать о врожденной пневмонии, однако при наличии клинических симптомов дыхательных нарушений в первые 3 дня жизни выявление комплекса признаков, косвенно указывающих на наличие инфекционного процесса, позволяет поставить правильный диагноз):

- лейкоцитоз более 21×10^9/л (в сочетании со сдвигом лейкоцитарной формулы крови влево более 11% или без него) в общем анализе крови в первые сутки жизни;
- отрицательная динамика в общем анализе крови на 2—3-и сутки жизни;
- усиление бронхо-сосудистого рисунка при рентгенологическом исследовании (в сочетании с локальным уменьшением прозрачности легочных полей или без него) в первые 3 суток жизни;
- наличие инфекционных заболеваний у матери;
- наличие других гнойно-воспалительных заболеваний у ребенка в первые 3 суток жизни;
- наличие гнойной мокроты при первой интубации трахеи в первые 3 суток жизни;
- увеличение размеров печени в первые сутки жизни (более 2,5 см по среднеключичной линии; для детей с массой тела менее 1500 г — более 2 см), иногда в сочетании с доступностью для пальпации селезенки (в отсутствие гемолитической болезни новорожденных);
- тромбоцитопения менее 170×10^9/л;
- концентрация иммуноглобулина M в сыворотке крови более 21 мг% в первые сутки жизни;
- наличие жидкости в плевральных полостях с первых суток жизни;
- воспалительные изменения, обнаруженные при гистологическом исследовании плаценты.

Рекомендуемые методы исследования:

- аускультация легких (ослабление дыхания, разнокалиберные хрипы) и сердца (тахикардия, глухость сердечных тонов);
- рентгенологическое исследование грудной клетки;
- определение показателей кислотно-основного состояния и газов крови;
- общий анализ крови с определением числа тромбоцитов и вычислением лейкоцитарного индекса интоксикации;
- определение иммунного статуса (клеточного и гуморального);
- УЗИ головного мозга и внутренних органов;
- допплерографическое исследование кровотока в полостях сердца, сосудах головного мозга и почек (показано больным, находящимся на ИВЛ);
- бактериологическое исследование мазка из зева, трахеи, исследование кала и др. с определением чувствительности выделенной микрофлоры к антибиотикам.

В процессе лечения должен осуществляться неинвазивный мониторинг основ-

ных физиологических показателей — частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, АД, температуры тела, насыщения гемоглобина кислородом, парциального напряжения углекислого газа и кислорода в крови.

Дифференциальный диагноз

В первые дни жизни на основании только клинической картины врожденную пневмонию не всегда можно отличить от респираторного дистресс-синдрома новорожденных.

Проведение дифференциального диагноза между врожденной и приобретенной (неонатальной) пневмонией важно не столько для определения терапевтической тактики, сколько для оценки качества работы стационара, выработки обоснованных рекомендаций для улучшения последней и реабилитационных мероприятий для матери после рождения больного ребенка. Важным является временной фактор, поскольку неонатальные пневмонии манифестируют, как правило, к концу первой недели жизни, а возбудителями при этом служат представители внутрибольничной микрофлоры.

Клинические рекомендации

Современное лечение врожденной пневмонии включает комплекс воздействий на этиологический фактор и различные звенья патогенеза, а также вмешательства, направленные на повышение защитных сил макроорганизма.

Коррекция дыхательной недостаточности

Для коррекции ДН используют методы, обеспечивающие нормализацию функции дыхания, такие как ИВЛ в различных режимах.

Селективная деконтаминация

При чрезмерной колонизации кишечника патогенными и условно патогенными штаммами микроорганизмов у новорожденных с выраженным нарушением функции дыхательной системы необходимо проводить селективную деконтаминацию:

Гентамицин внутрь 10 мг/кг/сут в 2 приема, 5 сут ***или***

Полимиксин внутрь 100 000 ЕД/кг/сут в 4 приема, 5 сут

+

Поливалентный бактериофаг внутрь 5 мл 3 р/сут, 20 сут

+

Лиофилизированные Sacchatomyces boulardii внутрь 125 мг (1/2 капсулы) за 10—15 мин до кормления 3 р/сут, 7—10 сут.

Одновременно необходимо проводить заселение кишечника бифидобактериями (или лактобактериями — в качестве альтернативной терапии).

ЛС выбора:

Бифидобактерии бифидум внутрь 5 доз во время кормления 3 р/сут, 2—3 нед.

Альтернативные ЛС:

Лактобактерии ацидофильные внутрь 1 ч.л. с грудным молоком или его заменителями 3 р/сут, 2—3 нед.

Наряду с заселением кишечника необходимо обеспечить **оптимальные условия для роста бифидофлоры**:

Грамположительные и грамотрицательные симбионты кишечника в сочетании с ЛС, обеспечивающими кислую среду, внутрь 15 кап. перед кормлением 3 р/сут, 2—3 нед.

Иммунотерапия

Эффективность лечения детей с врожденной пневмонией возросла с включением в комплексную терапию **иммуноглобулинов** для в/в введения:

Иммуноглобулин человека нормальный в/в 400 мг/кг/сут, всего 3 введения с интервалом в 1 сут.

Скорость введения в первые 15 мин составляет 1 мл/кг/ч. В отсутствие симптомов анафилаксии скорость увеличивают до 2—3 мл/кг/ч у недоношенных и до 4—5 мл/кг/ч у доношенных новорожденных. Курсовая доза не должна превышать 2000 мг/кг (при использовании более высоких доз возможна блокада Fc-рецепторов, приво-

31—1702

дящая к увеличению выраженности иммунодефицита).

При крайне тяжелом (септическом) течении пневмонии показано использование поликлонального поливалентного человеческого иммуноглобулина, обогащенного антителами класса IgM:

Иммуноглобулин человека нормальный (IgG + IgA + Ig) в/в 5 мл/кг/сут, 3 сут.

Скорость введения не должна превышать 1,7 мл/кг/ч.

При цитомегаловирусной природе врожденной пневмонии показано применение иммуноглобулина против цитомегаловируса, содержащего также высокие титры антител к представителям семейства вирусов герпеса:

Иммуноглобулин против цитомегаловируса в/в 2 мл/кг/сут через день, всего 3—5 введений.

Учитывая сочетание гуморального и клеточного иммунодефицита, а также незрелость клеток, при пневмониях наряду с заместительной терапией иммуноглобулинами для в/в введения показано использование **иммуномодуляторов**:

Интерферон α-2b ректально 150 000 МЕ 2 р/сут (у доношенных), 150 000 МЕ 3 р/сут (у недоношенных детей с гестационным возрастом менее 34 нед), 5 сут.

При тяжелой врожденной пневмонии ЛС выбора:

Интерферон α-2b ректально 500 000 МЕ 2 р/сут, 5 сут.

Альтернативные ЛС:

N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутамин внутрь 0,5 мг 2 р/сут, 10 сут.

Противомикробные ЛС назначаются с учетом возбудителя заболевания.

Пневмония неизвестной этиологии

Антибактериальная терапия

Поскольку спектр вероятных возбудителей весьма широк и, как правило, поначалу неизвестен, должны использоваться антибактериальные ЛС широкого спектра действия.

ЛС выбора:

Ампициллин в/в или в/м 100 мг/кг/сут в 2 введения, 7 сут
или
Ампициллин/оксациллин в/в или в/м 200 мг/кг/сут в 2 введения, 7 сут

\+

Нетилмицин в/в или в/м 6 мг/кг 1 р/сут, 7 сут.

Альтернативные ЛС:

Цефотаксим в/в или в/м 50—100 мг/кг/сут в 2 введения, 7 сут

\+

Нетилмицин в/в или в/м 6 мг/кг 1 р/сут, 7 сут.

Нередко приносит успех применение эмпирических комбинаций. Однако в большинстве случаев требуется продолжение антибактериальной терапии. При этом выбор антибиотиков должен основываться на результатах бактериологического исследования.

Пневмония, обусловленная Pseudomonas aeruginosa

Антибактериальная терапия

ЛС выбора:

Цефтазидим в/в или в/м 25—50 мг/кг 1 р/сут, 7 сут
или
Цефтриаксон в/в или в/м 20—50 мг/кг 1 р/сут, 7 сут

\+

Нетилмицин в/в или в/м 6 мг/кг 1 р/сут, 7 сут.

Альтернативные ЛС:

Карбенициллин в/в 250—400 мг/кг/сут в 4 введения, 7 сут
или
Пиперациллин в/в 100—200 мг/кг/сут в 4 введения, 7 сут

\+

Нетилмицин в/в или в/м 6 мг/кг 1 р/сут, 7 сут.

Пневмония, обусловленная грамположительной микрофлорой

Антибактериальная терапия

ЛС выбора:

Ванкомицин в/в 15 мг/кг однократно, затем 10 мг/кг (в р-ре глюкозы) в течение 60 мин 2 р/сут (в возрасте менее 1 нед) или 10 мг/кг 3 р/сут (в возрасте более 1 нед), 7 сут.

Альтернативные ЛС:

Имипенем в/в 60 мг/кг/сут в 4 введения, 7 сут ***или***

Меропенем в/в 10—20 мг/кг 3 р/сут, 7 сут ***или***

Цефепим в/в 50 мг/кг 2 р/сут, 7 сут.

Цефепим и меропенем используют только по жизненным показаниям, т.к. терапия данными ЛС может сопровождаться развитием тяжелых побочных эффектов.

Спектр действия указанных ЛС второго ряда столь широк, что они могут применяться в виде монотерапии.

Для повышения эффективности антибиотикотерапии у новорожденных целесообразно соблюдать ряд правил:

- комбинировать антибиотики необходимо таким образом, чтобы получить синергический эффект или, в крайнем случае, суммирование эффектов;
- нецелесообразно одновременное использование ЛС, вызывающих нарушение функции почек, и диуретиков, а при гипербилирубинемии — антибиотиков, метаболизирующихся в печени (макролиды);
- больным, находящимся в критическом состоянии, антибиотики необходимо вводить в центральные сосуды (пупочную или подключичную вены), т.к. п/о и в/м введение ЛС в таких случаях малоэффективно.

Кандидоз органов дыхания

Антимикотическая терапия

ЛС выбора:

Амфотерицин В в/в 150—200 ЕД/кг/сут, длительность курса определяется состоянием больного, но не менее 2 нед ***или***

Флуконазол в/в 10—15 мг/кг/сут, длительность курса определяется состоянием больного.

Оценка эффективности лечения

Уменьшение токсикоза и ДН служат показателями правильно подобранной терапии.

Критерии выздоровления: исчезновение симптомов интоксикации и ДН, нормализация показателей гомеостаза, анализа крови и рентгенологической картины.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Применение **цефалоспоринов и аминогликозидов**, особенно у больных с врожденной пневмонией и нарушением функции почек, сопровождается увеличением риска развития нефротоксического побочного действия.

Использование **иммуноглобулинов** в общей дозе более 2000 мг/кг приводит к блокаде Fc-рецепторов и увеличению выраженности иммунодефицита.

Ошибки и необоснованные назначения

Одновременное применение диуретиков усиливает нефротоксический эффект цефалоспоринов и аминогликозидов. Исключительно важен микробиологический контроль; его отсутствие способствует образованию полирезистентных штаммов микроорганизмов, развитию дисбактериоза и грибковых осложнений.

Прогноз

В РФ смертность от врожденной пневмонии составляет 9,5% у доношенных

и 10,2% — у недоношенных детей. Прогностически неблагоприятными факторами служат нарастающая интоксикация, прогрессирующее угнетение функции жизненно важных органов и систем, гипоксемия (PaO_2 < 40 мм рт. ст.), гиперкапния ($PaCO_2$ > 60 мм рт. ст.), метаболический ацидоз, быстро развивающиеся отечный и геморрагический синдромы.

Глава 64. Желудочно-кишечные расстройства у новорожденных

Как в функциональном, так и в морфологическом отношении ЖКТ новорожденного является незрелым. Во время сосания нередко происходит заглатывание воздуха (аэрофагия). К тому же мышечные и эластические волокна в стенке пищевода развиты слабо. Все это способствует возникновению срыгивания и рвоты.

Значительная часть заболеваний ЖКТ у новорожденных требует проведения хирургического лечения. Прежде всего, это касается пороков развития ЖКТ, которые сопровождаются нарушением проходимости кишечника.

В данной главе приводятся сведения только о тех заболеваниях ЖКТ, при которых наиболее часто возникает необходимость в медикаментозной терапии. К ним относятся **синдром срыгивания** и **рвоты и некротизирующий энтероколит**.

Синдром срыгивания и рвоты

Указатель описаний ЛС

Домперидон
Метоклопрамид

Классификация

Синдром срыгивания и рвоты подразделяется на:
- **первичный** — обусловлен заболеваниями ЖКТ;
- **вторичный** — возникает при нарушениях функции головного мозга, инфекционных заболеваниях, нарушениях обмена веществ.

Кроме того, выделяют **органический** (связан с пороками развития ЖКТ) и **функциональный** синдром срыгивания и рвоты.

В данной подглаве рассматривается наиболее распространенный вариант синдрома — функциональный.

Этиология

В отсутствие заболеваний, которые могут послужить причиной возникновения синдрома срыгивания и рвоты, последний, как правило, обусловлен неполным смыканием отверстия между пищеводом и желудком. **Факторами риска** при этом служат метеоризм, повышенная нервно-рефлекторная возбудимость и др.

Патогенез

Анатомический сфинктер в области перехода пищевода в желудок у новорожденных не сформирован. Неполному смыканию кардиального отверстия способствует нарушение иннервации нижней части пищевода, а также повышение внутрибрюшного и внутрижелудочного давления.

Дополнительным фактором риска служит развитие эзофагита вследствие желудочно-пищеводного рефлюкса.

Клинические признаки и симптомы

Срыгивания возникают вскоре после кормления, они частые и необильные. Возможна недостаточная прибавка массы тела.

К возможным осложнениям синдрома срыгивания и рвоты относятся:
- аспирация;
- постнатальная гипотрофия.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливается на основании **клинических проявлений**. При затруднении в постановке диагноза показано проведение **эзофагогастроскопии**.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводится между заболеваниями, которые могут сопровождаться возникновением синдрома срыгивания и рвоты.

К признакам, свидетельствующим о возможном **органическом поражении**, относятся:

- постоянное обильное срыгивание с примесью желчи, сопровождающееся потерей массы тела;
- тяжелое общее состояние ребенка.

Эквивалентом срыгивания у детей, находящихся в критическом состоянии и получающих минимальное энтеральное питание, служит увеличение резидуального объема жидкости в желудке. Это обстоятельство следует учитывать при проведении дифференциального диагноза с хирургическими заболеваниями ЖКТ у данной группы больных.

Клинические рекомендации

- Положение в постели с приподнятым головным концом.
- Дробное питание.

У новорожденных, находящихся в критическом состоянии, при правильном уходе обильных срыгиваний обычно не отмечается. Энтеральное и парентеральное питание у таких детей осуществляется дозированно и индивидуально; при энтеральном питании предпочтительно болюсное введение материнского молока или адаптированной молочной смеси (при гипогалактии). Перед каждым кормлением определяют наличие резидуальной жидкости в желудке и в соответствии с результатами корректируют дозу вводимого молока.

Назначают **противорвотные ЛС**:

Домперидон внутрь за 30 мин до кормления 1 мг/кг/сут в 3 приема, длительность терапии определяют индивидуально ***или***

Метоклопрамид внутрь за 30 мин до кормления 1 мг/кг/сут в 3 приема, длительность терапии определяют индивидуально.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения: уменьшение частоты и обильности срыгиваний или их исчезновение, устойчивая прибавка массы тела.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Применение **домперидона** может сопровождаться возникновением запоров.

Ошибки и необоснованные назначения

Учитывая, что для новорожденных нехарактерны пилороспазм и спазм кардиального отверстия (эти состояния служат причиной возникновения срыгивания в более старшем возрасте, начиная с конца 1-го месяца жизни), не следует использовать спазмолитики, особенно в сочетании с противорвотными ЛС.

Прогноз

Зависит от основного заболевания.

Некротизирующий энтероколит

Указатель описаний ЛС

Некротизирующий энтероколит (НЭК) — воспалительное заболевание кишечника, характерное, главным образом, для недоношенных детей, приводящее к некрозу и перфорации стенки кишечника и развитию перитонита.

Эпидемиология

По данным литературы, распространенность НЭК у новорожденных, находящихся в отделениях реанимации, составляет 1—5%, однако показатели в разных странах варьируют в широких пределах. Заболевание чаще встречается у недоношенных; у детей, родившихся с массой тела менее 1500 г, распространенность колеблется от 1 до 28% (в среднем 10%).

Классификация

В зависимости от клинической картины выделяют **3 стадии НЭК**. Клинические проявления НЭК представлены в **таблице 64.1**.

Этиология

НЭК представляет собой полиэтиологическое заболевание. Факторы риска включают недоношенность, гипоксически-ишемическое поражение кишечника, колонизацию кишечника патогенными микроорганизмами, искусственное вскармливание.

Патогенез

У недоношенных детей высока вероятность возникновения артериальной гипотонии, гипотермии, гипоксии, а также колонизации кишечника условно-патогенной микрофлорой. Нередко такие дети находятся на искусственном вскармливании. Указанные особенности в сочетании с морфологической незрелостью стенки кишечника приводят к тому, что недоношенность служит основным фактором риска развития НЭК.

Спазм мезентериальных сосудов, обусловленный централизацией кровообращения, ведет к ишемии и гипоксии кишечной стенки, которые, наряду с воздействием бактериальных токсинов, способствуют формиро-

Таблица 64.1. Клинические проявления некротизирующего энтероколита

Стадия	Клинические проявления
I	Наличие факторов риска **Общие симптомы**: колебания температуры тела, вялость, апноэ, брадикардия **Желудочно-кишечные проявления**: застой в желудке, срыгивания, возможно с примесью желчи, скрытая кровь в рвотных массах или кале, легкое вздутие живота **Рентгенологическое исследование брюшной полости**: вздутие петель кишечника
II	**Общие симптомы**: указанные выше, а также ацидоз, тромбоцитопения **Желудочно-кишечные проявления**: заметная макроскопически примесь крови в рвотных массах или стуле, выраженное вздутие живота **Рентгенологическое исследование брюшной полости**: вздутие петель кишечника, истончение или пневматоз кишечной стенки
III	**Общие симптомы**: шок, выраженный ацидоз, электролитные нарушения, тромбоцитопения, ДВС-синдром **Желудочно-кишечные проявления**: желудочно-кишечное кровотечение **Рентгенологическое исследование брюшной полости**: возможно наличие свободного газа в брюшной полости

ванию язвенно-некротических изменений с последующей возможной перфорацией кишечника и развитием перитонита.

Клинические признаки и симптомы

На ранних стадиях (I—II) живот вздут, напряжен, кожный покров холодный и влажный, отмечается застой в желудке, характерно наличие в нем желчи, а также рвота, заторможенность, колебания температуры тела, апноэ, брадикардия, примесь крови в стуле или рвотных массах, разжиженный стул (иногда запоры). Общие проявления на ранних стадиях могут быть мало выражены.

На поздней стадии (III) может развиваться флегмона передней стенки живота с перитонитом или без такового, в правом нижнем квадранте живота пальпируется опухолевидное образование, отмечается артериальная гипотония, шок.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают на основании клинической картины, данных рентгенологического исследования органов брюшной полости, исследования кала для выявления скрытой крови.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с инфекционными заболеваниями кишечника, болезнью Крона.

Клинические рекомендации

Парентеральное питание

Показан перевод на полное парентеральное питание сроком на 7–10 дней, декомпрессия ЖКТ:

Глюкоза, 10–15% р-р, в/в 5–6 г/кг/сут (начальная доза) с постепенным увеличением дозы до 10–15 г/кг/сут (в расчете на сухое вещество) под контролем уровня глюкозы в крови, длительность терапии определяют ***индивидуально***

\+

Жировые эмульсии 10–20% в/в *0,5–1 г/кг/сут (начальная доза) с постепенным увеличением дозы до 1–2,5 г/кг/сут (в расчете на сухое вещество)* ***под контролем*** *прозрачности плазмы крови или уровня*

триглицеридов в крови, длительность терапии определяют индивидуально

(на 1 г вводимых аминокислот должно приходиться не менее 50 ккал, полученных за счет небелковых веществ)

\+

Р-ры аминокислот 5—10% (предпочтительно предназначенные для новорожденных) в/в 0,5—1 г/кг/сут (начальная доза) с постепенным увеличением дозы до 2,5—3 г/кг/сут (в расчете на сухое вещество) под контролем уровня мочевины в крови, длительность терапии определяют индивидуально.

Антибактериальная терапия

Необходима отмена антибиотиков, на фоне которых развился НЭК, с последующим назначением ванкомицина (воздействие на грамположительную микрофлору) или метронидазола (воздействие на анаэробную микрофлору). При возникновении перфорации или кровотечения ЛС вводят в/в.

ЛС выбора:

Ванкомицин в/в 15 мг/кг однократно, затем 10 мг/кг 2 р/сут (у детей в возрасте младше 1 нед) или 10 мг/кг 3 р/сут (у детей в возрасте старше 1 нед), внутрь — в тех же дозах в 4 приема, 10—14 сут ***или***

Метронидазол в/в медленно 15 мг/кг однократно, затем 7,5 мг/кг 2 р/сут (детям в возрасте менее 1 мес) или 7,5 мг/кг 3 р/сут (детям в возрасте старше 1 мес), 10—14 сут.

При неэффективности антибактериальной терапии антибиотик меняют через 24—48 ч.

При непереносимости или неэффективности ЛС выбора применяют **альтернативные ЛС**:

Гентамицин (преимущественно грамотрицательная флора) внутрь (воздействие только на кишечную флору) или в/в (системное воздействие) 5 мг/кг/сут в 1—2 приема (введения), 10—14 сут ***или***

Имипенем (широкий спектр) в/в медленно (в разведении р-ром глюкозы) 20 мг/кг 2 р/сут (детям в возрасте менее 7 дней), 20 мг/кг 3 р/сут (детям в возрасте младше 4 нед), 20 мг/кг 4 р/сут (детям старше 4 нед), 10—14 сут ***или***

Нетилмицин в/в 6 мг/кг 1 р/сут, 10—14 сут.

При неэффективности антибактериальной терапии антибиотик меняют через 24—48 ч.

Иммунотерапия

Учитывая важную роль инфекционного фактора в развитии и прогрессировании заболевания, показана **заместительная в/в терапия** иммуноглобулином человека нормальным:

Иммуноглобулин человека нормальный в/в 400 мг/кг/сут через день, всего 3—5 введений.

Восполнение ОЦК, нормализация свертывающей функции крови

В зависимости от показателей коагулограммы назначают:

Гидроксиэтилкрахмал, 6% р-р, в/в 15—20 мл/кг/сут, до получения клинического результата

±

Плазма крови свежезамороженная в/в 10 мл/кг/сут, до получения клинического результата (можно вводить вместо пентакрахмала)

±

Гепарин в/в капельно (развести в р-ре глюкозы) 50—100 ЕД/кг 4 р/сут (с постепенным снижением дозы), 5—7 сут.

Терапия биопрепаратами

В I стадии НЭК и после исчезновения острых симптомов во II—III стадии показано применение биопрепаратов:

Бифидобактерии бифидум внутрь (доза зависит от ЛС), 2—4 нед ***или***

Лактобактерии ацидофильные внутрь (доза зависит от ЛС), 2—4 нед.

Оперативное лечение

Перфорация кишечника служит абсолютным показанием к проведению хирургического вмешательства.

Оценка эффективности лечения

Критерием эффективности терапии НЭК служит нормализация клинического состояния и рентгенологической картины.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При использовании **иммуноглобулина человека нормального** в общей дозе более 2000 мг/кг возможна блокада Fc-рецепторов и развитие иммунодефицита.

Применение **аминогликозидов** повышает риск развития нефротоксического эффекта.

Ошибки и необоснованные назначения

Чрезмерно быстрое, без определения остаточного содержимого в желудке, увеличение объема питания у недоношенного ребенка, а также использование смесей для искусственного питания при возможности применения материнского молока.

Прогноз

Смертность при НЭК колеблется от 10 до 45% (в I стадии — 20%, в III — 67%).

Литература

1. *Акарреги М.Дж., Белл Э.Ф. и др. Руководство по неонатологии Университета Айовы. Айова, США, 1997.*
2. *Современная терапия в неонатологии. Под ред. Н.П. Шабалова. М.: Медпресс, 2000.*
3. *Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. 1. М.: ГЭОТАР-Медицина, 2000.*
4. *Чубарова А.И. Некротизирующий энтероколит у новорожденных: новые аспекты патогенеза. Вопр. гинекол. акуш. перинатол., 2003; 1: 62—70.*
5. *Шабалов Н.П. Неонатология. СПб.: Специальная литература, 1997.*

Глава 65. Ишемическая нефропатия новорожденных

Указатель описаний ЛС

В периоде новорожденности наиболее часто отмечается преходящее нарушение функции почек, которое при неблагоприятных условиях может приводить к развитию острой почечной недостаточности (ОПН) и воспалительных заболеваний мочевых путей. Последние обычно развиваются на фоне пороков развития мочевой системы или, чаще, общих инфекционных заболеваний.

Ишемическая нефропатия (ИН) новорожденных характеризуется ишемическим повреждением почечных клубочков и канальцев, обусловленным гипоперфузией почек (на фоне общей гиповолемии, гиповолемии большого круга кровообращения, стрессовой централизации кровообращения).

Эпидемиология

ИН I степени развивается у 14,8%, ИН II степени — у 56,5%, ИН III степени — у 24,3% новорожденных, находящихся в критическом состоянии.

У больных, не находящихся в критическом состоянии, ИН I степени отмечается в 40,6%, ИН II степени — в 18,9% случаев; ИН III степени у этой группы новорожденных, как правило, не возникает.

Классификация

В зависимости от выраженности нарушения функции почек **ИН подразделяется на 3 степени**:

- **I степень** — уровень креатинина в плазме крови 89—130 мкмоль/л, уровень мочевины в плазме крови 8—17,7 ммоль/л, олигурия не более 24 ч;
- **II степень** (неолигурическая форма ОПН) — уровень креатинина в плазме крови более 130 мкмоль/л, уровень мочевины в плазме крови более 16,7 ммоль/л, диурез нормальный или повышенный, либо олигурия не более 24 ч;
- **III степень** (олигурическая форма ОПН) — уровень креатинина в плазме крови более 130 мкмоль/л, уровень мочевины в плазме крови более 16,7 ммоль/л, олигурия более 24 ч или анурия.

Этиология

Гипоперфузия почек вследствие общей гиповолемии, гиповолемии большого круга кровообращения (за счет функционирующего артериального протока со сбросом крови слева направо), а также стрессовой централизации кровообращения (асфиксия, гипоксия, артериальная гипотония).

Гипоперфузия почек на микроциркуляторном уровне в связи с образованием микротромбов при ДВС-синроме (инфекционные заболевания).

Патогенез

Развитие гиповолемии и артериальной гипотонии приводит к спазму сосудов почек (за счет активации ренин-ангиотензиновой системы) и их гипоперфузии, а также уменьшению диуреза. Таким образом, за счет олигурии поддерживается нормальный уровень кровоснабжения жизненно важных органов — головного мозга, надпочечников, сердца. Однако длительное сохранение гипоперфузии почек приводит к ишемическому повреждению почечных канальцев и клубочков (вплоть до развития некроза). При этом в зависимости от глубины поражения развивается ИН различной степени тяжести.

Клинические признаки и симптомы

ИН I степени не имеет четких клинических проявлений, однако ее развитие можно предположить у новорожденных, находящихся в критическом состоянии, с умеренно выраженными признаками сердечно-сосудистых нарушений, а также значительной потерей массы тела и обезвоживанием. Возможны кратковременная олигурия, пастозность мягких тканей, протеинурия, сохраняющаяся не более 5 суток.

Клиническая картина при **ИН II степени** неспецифична. Предполагать ее наличие следует у детей, находящихся в критическом состоянии, с нарушениями гемодинамики, геморрагическим синдромом, дискинезией ЖКТ. Нередко развиваются подкожный адипонекроз новорожденных, артериальная гипертония. Умеренная протеинурия сохраняется до 7-х суток жизни, иногда в моче обнаруживаются измененные эритроциты, гиалиновые цилиндры.

ИН III степени характеризуется длительным уменьшением диуреза, отечным синдромом II—III степени или подкожным адипонекрозом новорожденных, скоплением жидкости в анатомических полостях (гидроторакс, асцит, гидроперикард). Нарастает выраженность протеинурии, в моче появляются измененные эритроциты, зернистые цилиндры. Все дети с ИН III степени находятся в критическом состоянии, более чем у 50% из них отмечается геморрагический синдром, присоединение гнойно-воспалительных заболеваний, нередко возникают участки некроза на коже. Смертность при ИН III степени достигает 90%.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ИН I—II степени может быть установлен только на основании **биохимического исследования крови** (определение уровня креатинина и мочевины в плазме крови). При этом наряду с обычным клиническим обследованием необходимо определять **суточный диурез**.

Для оценки состояния почечной паренхимы и исключения врожденных аномалий развития служит **УЗИ почек**. С целью определения степени гипоперфузии почек и эффективности терапии, направленной на восстановление гемодинамики, проводится **допплерографическое исследование почечного кровотока**.

Клинические рекомендации

Показано как можно более раннее восстановление общей гемодинамики и почечного кровотока.

Восстановление ОЦК

Гидроксиэтилкрахмал, 6% р-р, в/в 15—20 мл/кг/сут, до получения клинического результата

\+

Плазма крови свежезамороженная в/в 10—20 мл/кг/сут, до получения клинического результата.

Восстановление почечного кровотока

Допамин в/в с 2 мкг/кг/мин (у детей с массой тела более 1500 г) или с 1 мкг/кг/мин (у детей с массой тела менее 1500 г), при необходимости повышая дозу до 6—10 мкг/кг/мин, индивидуально определяют длительность терапии и осуществляют дальнейший подбор дозы (дозу следует повышать постепенно под контролем АД и ЧСС)

(в низких дозах допамин вызывает расширение коронарных, почечных и мезентериальных сосудов, в высоких — повышает системное сосудистое сопротивление)

±

Добутамин в/в с 2 мкг/кг/мин (у детей с массой тела более 1500 г) или с 1 мкг/кг/мин (у детей с массой тела менее 1500 г), при необходимости повышая дозу до 6—10 мкг/кг/мин, индивидуально определяют длительность терапии и осуществляют дальнейший подбор дозы (дозу следует повышать постепенно под контролем АД и ЧСС).

По сравнению с допамином добутамин оказывает более выраженное кардиотоническое действие, но слабо влияет на величину системного сосудистого сопротивления.

После устранения нарушений почечного кровотока **для восстановления диуреза** назначают диуретические ЛС (при необходимости):

Фуросемид в/в 1—3 мг/кг/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

При необходимости использования ЛС, оказывающих нефротоксическое побочное действие (аминогликозиды, ванкомицин, цефалоспорины), следует тщательно подбирать дозу и определять кратность их введения.

В зависимости от имеющихся изменений проводят общее поддерживающее лечение и устранение выявленных нарушений гемостаза, электролитных нарушений и т.п.

Парентеральное питание

Обеспечивают энергетические потребности организма: при невозможности энтерального вскармливания проводят парентеральное питание:

Глюкоза, 10—15% р-р, в/в 5—6 г/кг/сут (начальная доза) с постепенным увеличением дозы до 10—15 г/кг/сут (в расчете на сухое вещество) под контролем уровня глюкозы в крови, длительность терапии определяют индивидуально

\+

Жировые эмульсии 10—20% в/в 0,5—1 г/кг/сут (начальная доза) с постепенным увеличением дозы до 1—2,5 г/кг/сут (в расчете на сухое вещество) под контролем прозрачности плазмы крови или уровня триглицеридов в крови, длительность терапии определяют индивидуально

(на 1 г вводимых аминокислот должно приходиться не менее 50 ккал, полученных за счет небелковых веществ)

\+

Р-ры аминокислот 5—10% (предпочтительно предназначенные для новорожденных) в/в 0,5—1 г/кг/сут (начальная доза) с постепенным увеличением дозы до 2,5—3 г/кг/сут (в расчете на сухое вещество) под контролем уровня мочевины в крови, длительность терапии определяют индивидуально.

Оценка эффективности лечения

Об эффективности терапии свидетельствует нормализация биохимических показателей (уровень креатинина и мочевины

в крови, концентрация электролитов), диуреза и анализов мочи.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Применение **допамина** может сопровождаться возникновением тахикардии и нарушением сердечной проводимости. Выход допамина из сосудистого русла вызывает ишемию тканей.

Фуросемид при длительном одновременном использовании с аминогликозидными антибиотиками усиливает ототоксическое действие последних, а в сочетании с цефалоспоринами — их нефротоксичность.

Ошибки и необоснованные назначения

- Назначение диуретиков при компенсаторной олигурии, а также до восстановления ОЦК.
- Назначение препаратов калия при олигурии и анурии.
- Назначение добутамина при гиповолемии.

Прогноз

При ИН I степени смертность составляет 3%, при ИН II степени — 24%, при ИН III степени — 61%.

ОПН служит причиной смерти только у детей с ИН III степени.

Литература

1. *Акарреги М.Дж., Белл Э.Ф. и др. Руководство по неонатологии Университета Айовы. Айова, США, 1997.*
2. *Острая почечная недостаточность у новорожденных. Стандарты диагностики и лечения. Под ред. А.Г. Антонова. М.: Сфера, 2000.*
3. *Современная терапия в неонатологии. Под ред. Н.П. Шабалова. М.: Медпресс, 2000.*
5. *Шабалов Н.П. Неонатология. СПб.: Специальная литература, 1997.*
4. *Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. 1. М.: ГОЭТАР-Медицина, 2000.*
6. *Шабалов Н.П., Любимченко В.А., Пальчик А.Б., Ярославский В.К. Асфиксия новорожденных. М.: Медпресс, 1999.*

Глава 66. Наследственные нарушения обмена веществ

В периоде новорожденности могут быть диагностированы 50 различных форм наследственных заболеваний обмена веществ.

В настоящей главе рассматриваются те из них, лечение которых, начатое в неонатальном периоде, позволяет предотвратить возникновение в дальнейшем умственной отсталости и других инвалидизирующих расстройств.

К ним относятся:

- **врожденный гипотиреоз;**
- **фенилкетонурия;**
- **синдром Видемана—Беквита;**
- **врожденная дисфункция коры надпочечников.**

В основе указанных расстройств лежат генные мутации, приводящие к недостаточности или полному отсутствию того или иного фермента. Эти заболевания моногенны и наследуются в большинстве случаев по аутосомно-рецессивному типу. Новорожденные, страдающие этими заболеваниями, в целом не отличаются от здоровых детей, а первые симптомы нередко неспецифичны.

Врожденный гипотиреоз

Указатель описаний ЛС

Левотироксин натрий

Эпидемиология

Врожденный гипотиреоз (ВГ) представляет собой одно из наиболее распространенных заболеваний среди новорожденных и встречается с частотой 1:4000—1:3300. Девочки болеют в 2 раза чаще мальчиков.

Классификация

ВГ подразделяют на **первичный** (атиреоз, гипоплазия ЩЖ, нарушение синтеза гормонов) и **вторичный** (изолированный дефицит тиреотропного гормона — ТТГ, пангипопитуитаризм).

По течению выделяют **легкий, средней тяжести** и **тяжелый** ВГ.

Этиология и патогенез

Генетический дефект до настоящего времени не установлен, однако выделен целый ряд факторов, позволяющих отнести ВГ к группе наследственных нарушений обмена веществ:
- преобладание девочек среди детей с ВГ;
- наличие других нарушений функции ЩЖ у родственников больного;
- высокая распространенность ВГ у близнецов и ближайших родственников;
- более высокая, чем в среднем в популяции, частота выявления при ВГ комплекса гистосовместимости типов Aw24 и Bw44;
- низкая распространенность ВГ у новорожденных негроидной расы.

В основе заболевания лежит дефицит гормонов ЩЖ, приводящий к нарушению формирования головного мозга плода и ребенка в первые месяцы жизни. У 85—90% новорожденных первичный ВГ обусловлен гипоплазией или аплазией ЩЖ.

Клинические признаки и симптомы

При врожденном ВГ в первые дни жизни специфические симптомы могут отсутствовать или развиваться постепенно.

У некоторых новорожденных с ВГ имеются пупочная грыжа, большой язык (макроглоссия), широко

расставленные глаза (гипертелоризм). В некоторых случаях дети с ВГ рождаются позже срока. Возможно наличие низкого тембра голоса, затянувшейся желтухи, сонливости, нарушения терморегуляции, мышечной гипотонии, гипорефлексии, слабого сосания. Могут отмечаться вздутие живота, запоры, мраморность кожи, брадикардия, ранняя анемия.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

В большинстве случаев в периоде новорожденности специфические клинические симптомы отсутствуют, а прогрессирование задержки психического развития происходит достаточно быстро. Эти обстоятельства диктуют необходимость раннего распознавания ВГ при помощи **массового скрининга всех новорожденных**.

Скрининг проводят путем исследования образцов крови, взятых у новорожденных на 4—7-е сутки жизни. Образцы помещают на фильтровальную бумагу, после чего определяют **уровень T_4 и ТТГ**. Диагностическое значение имеет повышение уровня ТТГ более 40 мМЕ/л (наиболее информативно) и снижение уровня T_4 менее 60 нмоль/л.

Дифференциальный диагноз

Поскольку типичные клинические признаки ВГ в неонатальном периоде наблюдаются только в 10—15% случаев, роль дифференциального диагноза выполняет массовый скрининг.

Клинические рекомендации

Всем новорожденным с ВГ показано проведение **ЗГТ**:

Левотироксин натрий (синтетический левовращающий изомер тироксина) внутрь 10—15 мкг/сут в 1—2 приема перед едой (с последующим увеличением дозы на 10 мкг с интервалом в 3—5 сут), пожизненно.

Полная заместительная доза для ребенка в возрасте младше 3 месяцев составляет 40—60 мкг/сут. Дозу подбирают под контролем уровня ТТГ в крови (его содержание в крови должно быть на нижней границе возрастной нормы) или до появления клинических признаков гипертиреоза (возбудимость, тахикардия, потливость); при достижении указанных критериев дозу уменьшают на 10 мкг/сут.

Благоприятную динамику умственного развития можно ожидать только при начале заместительной терапии в первые 30 дней жизни.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения: нормальное умственное и физическое развитие ребенка.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Использование гормонов ЩЖ в низких дозах сопровождается увеличением риска развития слабоумия, в высоких — гипертиреоза.

Ошибки и необоснованные назначения

Позднее начало лечения (после 30-го дня жизни).

Прогноз

Своевременное выявление и начало лечения ВГ способствует профилактике умственной отсталости. Если лечение начато на 2—4-м месяце жизни или позже, то его эффективность невысока, и в большинстве случаев развивается слабоумие различной степени выраженности.

Фенилкетонурия

Эпидемиология

В России распространенность фенилкетонурии (ФКУ) у новорожденных составляет 1:7000.

Этиология

ФКУ представляет собой наследственное нарушение обмена фенилаланина (ФА). Его повышенное содержание в крови и цереброспинальной жидкости обусловлено врожденным отсутствием или дефицитом фенилаланингидроксилазы и, реже, фенилаланинтрансферазы, дигидроптеридинредуктазы и дигидрофолатредуктазы.

Патогенез

В основе патогенеза при ФКУ лежат токсическое действие на мозг избытка ФА и его метаболитов (фенилпировиноградной, фенилмолочной и фенилуксусной кислот) в крови, а также вторичные нарушения обмена тирозина и триптофана. Тяжесть церебральной патологии находится в прямой зависимости от степени недостаточности фенилаланингидроксилазы в печени.

Клинические признаки и симптомы

Для детей с ФКУ характерны светло-русые волосы, светлая слабопигментированная кожа и голубые глаза. Новорожденные с ФКУ не отличаются от здоровых детей.

Первые клинические признаки заболевания развиваются в конце 1-го месяца жизни. К ним относятся частая рвота, диарея, экзематозные изменения кожи, задержка психоэмоционального развития, реже — судороги. В отсутствие этиотропного лечения после 1-го месяца жизни развиваются судороги, слабоумие, психические расстройства, церебральный паралич.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Показано проведение **массового скрининга новорожденных**. Диагностически значимым считается повы-

шение концентрации фенилаланина в крови более 1,21 ммоль/л.

Диагноз ФКУ должен быть установлен в периоде новорожденности, т.к. только в этом случае патогенетическая терапия позволит предотвратить необратимое нарушение функции ЦНС и инвалидность.

Дифференциальный диагноз

ФКУ следует дифференцировать от гистидинемии; для последней характерны сходный фенотип и положительный результат пробы с 10% раствором железа (III) хлорида.

Уточнить диагноз ФКУ позволяет определение концентрации аминокислот в крови и моче.

Клинические рекомендации

Специфические препараты для лечения ФКУ отсутствуют. Основной принцип терапии с периода новорожденности состоит в исключении из рациона продуктов, содержащих ФА, в т.ч. грудного молока.

Для кормления новорожденных и детей 1-го года жизни используют следующие **белковые гидролизаты**: лофенолак, кетонил, цимогран, минафен. Основным критерием эффективности диеты служит нормализация содержания ФА в крови.

Оценка эффективности лечения

Критерий эффективности терапии — предотвращение необратимого нарушения функции ЦНС и наступления инвалидности.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Позднее начало и недостаточная продолжительность лечения, а также отсутствие контроля уровня ФА в крови.

Ошибки и необоснованные назначения

Отсутствие скринингового обследования для выявления ФКУ в первые 5—7 дней жизни.

Прогноз

Начало лечения в первые 1—3 месяца жизни и его продолжение в течение 10—12 лет предотвращают развитие умственной отсталости.

Синдром Видемана—Беквита

Указатель описаний ЛС

Растворы для восполнения ОЦК
Пентакрахмал*

Растворы электролитов и глюкозы
Декстроза
Кальция глюконат
Магния сульфат

Этиология

Синдром представляет собой наследственное заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу. В некоторых случаях выявляется структурная перестройка участка 11pter–p15.4 11-й хромосомы.

Патогенез

В патогенезе умеренной умственной отсталости у детей с синдромом Видемана—Беквита имеет значение гипогликемия, характерная для них в период новорожденности.

Клинические признаки и симптомы

Для детей с синдромом Видемана—Беквита характерны определенные **фенотипические признаки**: макроглоссия, эмбриональная грыжа (пупочная грыжа или расхождение прямых мышц живота), макросомия с рождения (масса тела более 4000 г и длина тела более 52 см), висцеромегалия. Типично наличие вертикальных бороздок на мочках ушей.

Костный возраст опережает паспортный.

Отмечается склонность к образованию злокачественных опухолей.

Кроме того, имеются клинические признаки гипогликемии (возбуждение, судороги), полицитемии (яркая окраска кожных покровов), гипокальциемии (возбуждение, судороги, преимущественно тонические).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают на основании наличия фенотипических признаков синдрома Видемана—Беквита, а также результатов следующих исследований:

- УЗИ головного мозга и внутренних органов;
- определения кариотипа;
- определения уровня глюкозы в крови (гипогликемия);
- общего анализа крови (полицитемия);
- определения гематокрита (повышен);

- определения концентрации электролитов (гипокальциемия) и уровня липидов в крови (гиперлипидемия, гиперхолестеринемия);
- эхокардиографии.

Дифференциальный диагноз

Синдром Видемана—Беквита дифференцируют от дефицита йодтирозина дийоддиназы, эмбриональной грыжи и семейной врожденной гипогликемии.

Клинические рекомендации

Устранение гипогликемии

Глюкоза, 10% р-р, в/в струйно 0,2 г/кг/мин (2 мл/кг/мин), затем в/в капельно 6—8 мг/кг/ч (3,6—4,8 мл/кг/ч), до нормализации уровня глюкозы крови.

Гипогликемия исчезает через 4 мин, гипергликемия отмечается редко. Введение начинают при уровне глюкозы в крови менее 2,2 ммоль/л. В дальнейшем уровень глюкозы в крови определяют через 30 мин, 1, 2, 3 и 4 ч (в первые сутки жизни), затем 2 р/сут до 5—7-х суток жизни.

Устранение гипокальциемии

Лечение показано при общем уровне кальция в крови менее 1,7 ммоль/л, уровне ионизированного кальция менее 0,64 ммоль/л, наличии возбуждения, тонических судорог. Вводят глюконат кальция:

Кальция глюконат, 10% р-р, в/в медленно в течение 5—10 мин 1—2 мл/кг (0,46 ммоль/кг) или внутрь 2—4 мл/кг, до нормализации уровня кальция в крови.

Повторное определение уровня кальция в крови проводят через 6—8 ч. Не следует добавлять кальций в растворы, содержащие бикарбонаты, фосфаты и сульфаты.

При поздней гипокальциемии (4—10-й дни жизни) применяют препараты магния:

Магния сульфат, 25% р-р, в/м 0,2—0,4 мл/кг (100 мг/кг) 2 р/сут, до нормализации уровня кальция в крови.

Устранение полицитемии

Пентакрахмал, 6% р-р, в/в, объем рассчитывают по специальной формуле (см. ниже), длительность терапии определяют индивидуально.

При гематокритном числе венозной крови более 65% и наличии клинических признаков полицитемии проводится расчет необходимого **объема пентакрахмала 6%** по формуле: [80 × (масса тела при рождении в кг) × (гематокритное число венозной крови — 65)]/гематокритное число венозной крови.

При введении пентакрахмала происходит частичная обменная трансфузия. Если гематокритное число венозной крови составляет 65—70%, но отсутствуют клинические признаки полицитемии, то определение гематокритного числа венозной крови проводят каждые 6 ч, а количество вводимой жидкости увеличивают на 20—40 мл/сут.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности терапии: нормализация уровня глюкозы и кальция в крови, гематокритного числа венозной крови, ЧСС, АД и исчезновение клинических признаков полицитемии, гипогликемии, гипокальциемии.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Введение избыточного количества **глюкозы** сопровождается развитием гипергликемии, **кальция глюконата** — гиперкальциемии.

Ошибки и необоснованные назначения

- Быстрое в/в введение кальция глюконата (приводит к развитию брадикар-

ции или сердечной аритмии, спазму сосудов, некрозу кожи, некротизирующему энтероколиту или некрозу сосудистой стенки).

- Частичная обменная трансфузия при гематокритном числе венозной крови 65—70% без клинических признаков полицитемии.
- Отсутствие контроля уровня глюкозы в крови через 30 мин после первого введения раствора глюкозы.

Прогноз

Недиагностированная в периоде новорожденности гипогликемия в дальнейшем приводит к формированию умственной отсталости.

Прогноз осложняется в случае развития злокачественных опухолей (дети с синдромом Видемана—Беквита относятся к группе риска развития этих заболеваний).

Врожденная дисфункция коры надпочечников

Указатель описаний ЛС

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) представляет собой группу наследственных по аутосомно-рецессивному типу нарушений синтеза кортикостероидов.

Термины «врожденная дисфункция коры надпочечников» и «адреногенитальный синдром» (АГС) нельзя считать синонимами, т.к. АГС подразумевает патологические изменения наружных половых органов из-за нарушения выработки гормонов надпочечников, что происходит и при других заболеваниях, например при вирилизирующих опухолях.

Эпидемиология

У европейцев распространенность дефицита фермента 21-гидроксилазы (Р450с21-гидроксилазы) составляет около 1:11 × 900, при этом $^2/_3$ приходится на сольтеряющую форму синдрома. У эскимосов Аляски распространенность заболевания составляет 1:282.

Классификация

В соответствии с дефектом того или иного фермента, участвующего в синтезе стероидных гормонов, в настоящее время описаны **5 основных форм ВДКН**.

Более 90% случаев приходится на долю заболевания, обусловленного дефицитом фермента 21-гидроксилазы. Эта форма ВДКН имеет **3 варианта недостаточности фермента**:
- сольтеряющий;
- вирильный;
- неклассический (постпубертатный).

Два первых варианта будут рассмотрены ниже.

Этиология

Ген, ответственный за синтез 21-гидроксилазы, расположен в коротком плече 6-й хромосомы в зоне, соответствующей главному комплексу гистосовместимости III класса.

Патогенез

При полной утрате активности гена 21-гидроксилазы нарушается синтез как глюкокортикоидов, так и минералокортикоидов и развивается **сольтеряющий вариант синдрома**, который обусловливает необходимость в начале лечения уже в неонатальном периоде.

При сохранении умеренной активности 21-гидроксилазы минералокортикоидная недостаточность не развивается, изменяется направление синтеза кортикостероидов в сторону андрогенов. Развивается гиперандрогения надпочечниковой природы **(вирильная форма)**.

Клинические признаки и симптомы

Вирильная форма ВДКН (при дефиците 21-гидроксилазы у новорожденных) характеризуется начавшейся внутриутробно гиперандрогенией уже с ранних стадий развития плода. У новорожденных девочек имеется гермафродитическое строение наружных гениталий (гипертрофия клитора или пенисообразный клитор с перемещением наружного отверстия уретры на его головку, мошонкообразные половые губы). У генотипических мальчиков как с вирильной, так и с сольтеряющей формой ВДКН отмечается увеличение пениса и гиперпигментация мошонки. Для новорожденных с этой формой ВДКН характерны плотные кости черепа, малые размеры родничков, гиперпигментация за счет хронического избытка адренокортикотропного гормона (АКТГ). Осложнения в родах и гипоксия повышают риск развития острой надпочечниковой недостаточности (ОНН) у таких больных.

При **сольтеряющем варианте** ВДКН (полной утрате активности 21-гидроксилазы помимо симптомов вирилизации) с 1—4-й недели жизни развиваются симптомы ОНН: нарастающая адинамия, снижение массы тела, срыгивания, рвота фонтаном, диарея, полиурия, переходящая в олигурию и анурию, дегидратация, артериальная гипотония, глухость сердечных тонов, цианоз. Без лечения дети умирают в возрасте 1—3 месяца жизни.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Генетические исследования:

- исследование полового хроматина и кариотипа (у девочек).

Лабораторные исследования:

- повышение экскреции 17-кетостероидов с мочой (более 1 мг/сут);
- снижение экскреции 17-оксикетостероидов с мочой (менее 0,2 мг/сут);
- снижение уровня кортизола в крови (менее 100 нмоль/л);
- повышение уровня 17-гидроксипрогестерона в крови (более 15 ммоль/л);
- повышение уровня АКТГ в крови (более 15 ммоль/л);
- повышение активности ренина в плазме крови (более 10 нмоль/л/ч).

При **сольтеряющей форме** ВДКН также выявляются:

- гиперкалиемия;
- гипонатриемия;
- гипохлоремия;
- повышение гематокритного числа крови;
- гипогликемия.

Инструментальные методы исследования: помимо генетических, гормональных и биохимических исследований рекомендуется проводить:

- ЭКГ;
- УЗИ надпочечников.
- КТ или МРТ надпочечников для исключения опухоли;
- мониторинг уровня АД

Случаи АГС в семейном анамнезе служат показанием к проведению пренатального скрининга на ВДКН. При установлении этого диагноза показана пренатальная терапия дексаметазоном, который проникает через плаценту.

Дифференциальный диагноз

Сольтеряющая форма ВДКН у девочек при наличии типичной клинической кар-

тины и выявлении женского полового хроматина не требует дифференциальной диагностики.

У мальчиков следует исключить инфекционные заболевания ЖКТ, пилоростеноз, сепсис.

Клинические рекомендации

Выбор ЛС для лечения ОНН не зависит от причины, ее вызвавшей.

Заместительная гормональная терапия

Гидрокортизон в/в или в/м 10—15 мг/кг/сут, 2—3 сут **или**
Преднизолон в/в капельно 2—7,5 мг/кг/сут, 2—3 сут

\+

Дезоксикортон в/м 0,3—0,5 мг/кг 1 раз в 1—2 сут, 2—3 сут.

В первые 1—3 дня терапии целесообразно равномерное распределение дозы всех ЛС в течение суток (применяют микроструйное введение); при более легком течении ОНН половину суточной дозы вводят в/в, а остальную часть в/м равными частями с интервалом в 2—3 ч либо всю суточную дозу вводят в/м с интервалом в 2—4 ч.

На 2—3-и сутки дозу ГКС (гидрокортизон или преднизолон) и минералокортикоидных ЛС (дезоксикортон) снижают на 30—50% и вводят с интервалом в 4—6 ч, а затем переходят на **поддерживающую терапию**:

Кортизон внутрь 25—50 мг/м^2/сут (12—15 мг/сут) в 3—4 приема, пожизненно.

Регидратация

Глюкоза, 10% р-р, в/в, объем инфузии определяют в зависимости от степени дегидратации и продолжающейся потери жидкости, лечение продолжают до стабилизации криза

±

Натрия хлорида изотонический р-р в/в, объем инфузии определяют в зависимости от степени дегидратации и продолжающейся потери жидкости, лечение продолжают до стабилизации криза.

Растворы вводятся в соотношении 1:1; в отсутствие гипонатриемии вводят только 10% раствор глюкозы.

Коррекция метаболического ацидоза

Натрия гидрокарбонат, 4% р-р, в/в (растворить в 5% р-ре глюкозы 1:1; $^1/_2$ р-ра вводят струйно, $^1/_2$ р-ра — капельно в течение 30—40 мин), объем инфузии (в мл) рассчитывают по формуле: BE × массу тела ребенка (в кг)/4, лечение продолжают до нормализации показателей КОС.

Терапия при явлениях сосудистого шока

Применяют **кардиотоники**:

Допамин в/в 2 мкг/кг/мин (у детей с массой тела более 1500 г) или 1 мкг/кг/мин (у детей с массой тела менее 1500 г), при необходимости повышая дозу до 6—10 мкг/кг/мин, индивидуально определяют длительность терапии и осуществляют дальнейший подбор дозы (дозу следует повышать постепенно под контролем АД и ЧСС)

±

Добутамин в/в 2 мкг/кг/мин (у детей с массой тела более 1500 г) или 1 мкг/кг/мин (у детей с массой тела менее 1500 г), при необходимости повышая дозу до 6—10 мкг/кг/мин, индивидуально определяют длительность терапии и осуществляют дальнейший подбор дозы (дозу следует повышать постепенно под контролем АД и ЧСС).

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности терапии: купирование ОНН (нормализация АД, достаточная гидратация, прекращение

срыгиваний, рвоты, полиурии, диареи, тахикардии, нормализация КЩС крови).

Осложнения и побочные эффекты лечения

Симптомы передозировки **ГКС** при неправильном подборе их дозы.

Ошибки и необоснованные назначения

- Проведение гормональной терапии без контроля уровня АД.
- Избыточное введение жидкости при инфузионной терапии.
- Избыточное введение изотонического раствора хлорида натрия.
- Отсутствие контроля уровня электролитов в крови каждые 8—12 ч.
- Отсутствие контроля динамики массы тела 2 р/сут.
- Применение минералокортикоидных ЛС при артериальной гипертонии.

Прогноз

Прогноз лечения ВДКН зависит от сроков постановки диагноза, начала и адекватности терапии.

При сольтеряющей форме ВДКН прогноз неблагоприятный.

Литература

1. *Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М.: Триада-Х, 2001; 638 с.*
2. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: Медицина, 2000; 630 с.*
3. *Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: Практика. М., 1996; 410 с.*
4. *Современная терапия в неонатологии. Под ред. Н.П. Шабалова. М.: Медпресс, 2000; 261 с.*
5. *Шабалов Н.П. Неонатология. В 2 тт. СПб., 1997.*

Глава 67. Кандидоз

Указатель описаний ЛС

Кандидоз (синоним: кандидомикоз) представляет собой заболевание, вызываемое дрожжевыми грибами рода *Candida*.

Эпидемиология

Внутрибольничное заражение возможно при проведении парентерального питания, в/в введения ЛС, а также во время хирургических вмешательств. К группе риска относятся новорожденные, особенно недоношенные, с тяжелыми заболеваниями. Инкубационный период при экзогенном заражении составляет 2—5 дней.

У женщин в III триместре беременности частота носительства возрастает до 86% по сравнению с 13—29% у небеременных.

Классификация

- **Поверхностный кандидоз:**
  — кандидоз слизистых оболочек;
  — кандидоз кожи;
  — кандидоз ногтевых валиков и ногтей.
- **Генерализованный (гранулематозный) кандидоз (кандидомикотический сепсис).**
- **Висцеральный кандидоз:**
  — кандидоз дыхательных путей;
  — кандидоз органов ЖКТ;
  — кандидоз мочевыделительной системы;
  — кандидозный эндокардит, перикардит, флебит;
  — кандидозный менингит, менингоэнцефалит.
- **Кандидозный эндофтальмит** (у новорожденных всегда служит проявлением острого генерализованного кандидоза).

Этиология

Возбудитель кандидоза — дрожжевые грибы рода *Candida*.

Патогенез

Кандидоз развивается как при **экзогенном инфицировании**, так и в результате **аутоинфекции** на фоне снижения иммунитета.

Факторы риска:

- **экзогенные:**
  - — микротравмы;
  - — химические повреждения;
  - — повышенная влажность и температура воздуха, приводящие к мацерации кожи, особенно в складках;
  - — побочное действие некоторых ЛС (антибиотиков, ГКС, цитостатиков и т.д.);
- **эндогенные:**
  - — нарушение клеточного иммунитета;
  - — гипофункция щитовидной и паращитовидных желез;
  - — диспротеинемия;
  - — сахарный диабет;
  - — гиповитаминоз, особенно дефицит витаминов группы В;
  - — дисбактериоз кишечника (на фоне применения антибиотиков, ГКС);
  - — хронические инфекционные заболевания, в т.ч. ВИЧ-инфекция;
  - — тяжелые соматические заболевания.

Клинические признаки и симптомы

Интертригинозный кандидоз (кандидоз кожных складок — межпальцевых, межъягодичной и т.д.) протекает по типу импетиго. В глубине складки появляются мелкие пузырьки с тонкой, дряблой стенкой, которые в дальнейшем переходят в пустулы и вскрываются. Образовавшиеся на их месте четко отграниченные от здоровой кожи эрозии имеют малиновый цвет с лаковым блеском, охватывают соприкасающиеся поверхности складок. По периферии эрозии располагается узкая белая полоска отслаивающегося эпидермиса. На прилежащей здоровой коже видны отсевы в виде мелких пузырьков, пустул, эритематозно-сквамозных очагов.

Кандидоз кожи возникает вторично при распространении инфекционного процесса со складок, слизистых оболочек, ногтей. Чаще всего проявляется множественными мелкими пузырьками с вялой стенкой (реже — фолликулами, папулами, узлами, гранулемами и т.д.), возможна кандидозная эритродермия.

Кандидоз слизистых оболочек развивается у грудных детей, а также при длительном антибактериальном лечении.

Кандидоз кожи и слизистых оболочек возникает на фоне врожденного снижения клеточного иммунитета; поражения располагаются на слизистой оболочке ротовой полости, пищевода, иногда и кишечника (приводя к развитию синдрома мальабсорбции), а также на коже и имеют вид застойно-бурых инфильтратов. Поражение половых органов (вульвовагинит, баланопостит) обычно развивается изолированно.

Кандидозный стоматит чаще встречается у детей грудного возраста. К начальным симптомам относятся гиперемия и отечность десен, слизистой оболочки щек, языка, неба и миндалин. Затем на этом фоне появляются налеты белого цвета, достигающие по величине размера булавочной головки. Сливаясь, они образуют блестящую белую пленку, которая легко удаляется без повреждения подлежащей слизистой оболочки. При хроническом течении гиперемия и отек выражены меньше, а налеты становятся толстыми и грубыми, плотно прилежат к слизистой оболочке, при их удалении остаются эрозии. Язык покрывается неровными бороздами, на дне которых обнаруживается налет белого цвета. Во рту отмечаются сухость, жжение.

Кандидоз углов рта возникает в результате распространения инфекции со слизистой оболочки полости рта; реже бывает изолированным. Поражаются оба угла рта. Слизистая оболочка переходной складки серо-белого цвета, инфильтрирована, в глубине складки — эрозия или трещина.

Кандидомикотический сепсис (генерализованный кандидоз) развивается у детей. Процесс начинается со слизистой оболочки полости рта, затем в него вовлекаются слизистая оболочка губ, ногтевые валики и ногти, волосистая часть головы, половые органы и т.д. Инфильтрированные эритематозно-сквамозные очаги сочетаются с узелками синюшно-коричневого цвета. Возможны развитие кандидозной пневмонии, поражение почек, сердца **(висцеральный кандидоз)**, глаз, ЦНС **(кандидозный менингит)** со смертельным исходом. Характеризуется внезапным подъемом температуры тела до 39—40° С и явлениями выраженной общей интоксикации. При гематогенном распространении возбудителя могут возникать поражение почек (абсцессы, гидронефроз, пиелонефрит), эндокардит, спленомегалия, тромбоэмболические осложнения, менингит и менингоэнцефалит (смертность при последнем достигает 50%). При опухолевых заболеваниях кандидозная септицемия может приводить к смерти больного в течение нескольких дней.

Кандидозный эндофтальмит, ретинит у новорожденных всегда служит проявлением острого генерализованного кандидоза.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставят на основании клинической картины, результатов микроскопического исследования патологического материала (обнаружение элементов почкующихся дрожжеподобных грибов), бактериологического и серологического исследований (ИФА, РА, РСК, РНГА, иммуноэлектрофорез), ПЦР.

Для кандидоза характерно:

- микроскопическое обнаружение *Candida* spp. в асептических жидкостях, пунктатах закрытых полостей и биоптатах;
- выявление антигенов возбудителя в сыворотке крови;
- при исследовании мочи концентрация возбудителя во второй ее порции более 10^4/мл;
- повторное выделение одного и того же вида возбудителя с открытой пораженной поверхности;
- выявление цепочек возбудителя.

Дифференциальный диагноз

Кандидоз кожи и слизистых оболочек следует дифференцировать от бактериальных и вирусных инфекционных заболеваний новорожденных (везикулез, везикулопустулез, импетиго, герпес), а также поражений кожи и слизистых оболочек неинфекционной природы (токсическая эритема, аллергическая сыпь).

Кандидозный менингит дифференцируют от бактериального менингита, генерализованный кандидоз — от генерализованной формы бактериальной инфекции.

Клинические рекомендации

- Коррекция нарушений эндокринной системы, ЖКТ, системы крови.
- Отмена антибиотиков, ГКС.
- Назначение поливитаминных ЛС.
- Диетотерапия.

Первичный кандидоз кожи

У здоровых доношенных новорожденных с нормальной массой тела лечение первичного кандидоза кожи может быть ограничено назначением противогрибковых ЛС для местного применения:

Бифоназол, крем или р-р, местно 1 р/сут (на ночь), 2—4 нед
или
Изоконазол, крем, местно 1 р/сут, 3—4 нед ***или***
Кетоконазол, крем, местно 1 р/сут, 2—4 нед ***или***
Клотримазол, мазь, местно 3 р/сут, 3—4 нед ***или***
Миконазол, крем, местно 2 р/сут, 2—6 нед ***или***
Натамицин, крем, местно 1—2 р/сут, 2—4 нед ***или***

Нистатин, мазь, местно 2 р/сут, 2—4 нед ***или***
Оксиконазол, мазь, местно 1—2 р/сут, 2—3 нед ***или***
Эконазол, крем, местно 2 р/сут, 2—3 нед.

Системная противогрибковая терапия показана при наличии у новорожденного с распространенным кандидозом кожи факторов риска развития генерализованного кандидоза (преждевременное рождение с очень низкой массой тела, выраженное повреждение целостности кожи и слизистых оболочек).

Распространенное поражение кожи, слизистых оболочек (в т.ч. полости рта и носоглотки) и половых органов

Амфотерицин В в/в медленно (в течение 4—6 ч) 150—250 ЕД/кг 1 раз в 2—3 сут, 1—2 нед ***или***
Флуконазол внутрь 5—7 мг/кг/сут, 3—10 сут.

Поражение кожи и слизистых оболочек в сочетании с кандидозом кишечника

Амфотерицин В в/в медленно (в течение 4—6 ч) 150—250 ЕД/кг 1 раз в 2—3 сут, 3—4 нед ***или***
Флуконазол внутрь 5—10 мг/кг/сут, 14 сут.

Кандидоз ногтей

Флуконазол внутрь 5—10 мг/кг/сут, 3—6 мес.

Висцеральный кандидоз (поражение ЦНС)

Амфотерицин В в/в медленно (в течение 4—6 ч) 150—250 ЕД/кг 1 раз в 2—3 сут, 3—4 нед ***или***
Флуконазол в/в 10—12 мг/кг/сут, 3—7 сут, затем внутрь 10—12 мг/кг/сут, 3—4 нед.

Генерализованный кандидоз

Амфотерицин В в/в медленно (в течение 4—6 ч) 150—250 ЕД/кг 1 раз в 2—3 сут, не менее 2 нед ***или***
Флуконазол в/в 12 мг/кг/сут, 7 сут, затем внутрь 12 мг/кг/сут, 2—4 нед.

Профилактика кандидоза

Для профилактики кандидоза на фоне длительной антибактериальной терапии:
Флуконазол внутрь или в/в 2,5—5 мг/кг (длительность применения зависит от продолжительности антибактериальной терапии).

Оценка эффективности лечения

Критерий эффективности лечения — исчезновение клинических проявлений кандидоза.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При одновременном применении **амфотерицина В** с антибиотиками, обладающими нефротоксическим действием, возрастает вероятность нарушения функции почек.

Использование **флуконазола** может приводить к повышению ВЧД.

Ошибки и необоснованные назначения

Антибактериальная терапия показана только при генерализованном кандидозе в случае присоединения бактериальной инфекции.

Прогноз

При своевременной диагностике и начале терапии даже при генерализованной форме кандидоза возможно полное выздоровление.

Литература

1. *Антонов В.Б., Баранцевич Е.П. и др. Клиническое применение дифлюкана при поверхностных и глубоких микозах: Методические рекомендации. СПб., 1995.*
2. *Шабалов Н.П. Неонатология. СПб.: Специальная литература, 1997.*
3. *Самсыгина Г.А., Буслаева Г.Н., Корнюшин М.А. Кандидоз новорожденных и детей раннего возраста. Дифлюкан в лечении и профилактике кандидоза. Журнал Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. Приложение.*
4. *Современная терапия в неонатологии. Под ред. Н.П. Шабалова. М.: Медпресс, 2000.*
5. *Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. 1. М.: ГОЭТАР-Медицина, 2000.*

Глава 68. Респираторный дистресс-синдром новорожденных

Указатель описаний ЛС

[1] ЛС, зарегистрированное в РФ: Сурфактант-БЛ.

Респираторный дистресс-синдром (РДС) новорожденных (синдром дыхательных расстройств, болезнь гиалиновых мембран) представляет собой заболевание новорожденных детей, проявляющееся развитием дыхательной недостаточности (ДН) непосредственно после родов или в течение нескольких часов после родов, нарастающее по тяжести вплоть до 2—4-го дня жизни, с последующим постепенным улучшением.

РДС обусловлен незрелостью системы сурфактанта и характерен преимущественно для недоношенных детей.

Эпидемиология

По данным литературы, РДС отмечается у 1% всех детей, родившихся живыми, и у 14% детей, родившихся с массой тела менее 2500 г.

Классификация

РДС у недоношенных детей отличается клиническим полиморфизмом и подразделяется на **2 основных варианта**:

- РДС, обусловленный первичной недостаточностью системы сурфактанта;
- РДС у недоношенных детей со зрелой системой сурфактанта, связанный с вторичной его недостаточностью вследствие внутриутробного инфицирования.

Этиология

Основным этиологическим фактором при РДС служит первичная незрелость системы сурфактанта. Помимо этого большое значение имеет вторичное нарушение сурфактантной системы, приводящее к снижению синтеза или усилению распада фосфатидилхолинов. К вторичному нарушению приводят внутриутробная или постнатальная гипоксия, асфиксия в родах, гиповентиляция, ацидоз, инфекционные заболевания. Кроме того, к развитию РДС предрасполагают наличие сахарного диабета у матери, роды путем кесарева сечения, мужской пол, рождение вторым из двойни, несовместимость крови матери и плода.

32 - 1702

Патогенез

Недостаточный синтез и быстрая инактивация сурфактанта приводят к снижению растяжимости легких, что в сочетании с нарушением растяжимости грудной клетки у недоношенных новорожденных обусловливает развитие гиповентиляции и недостаточной оксигенации. Возникают гиперкапния, гипоксия, дыхательный ацидоз. Это в свою очередь способствует повышению сопротивления в сосудах легких с последующим внутрилегочным и внелегочным шунтированием крови. Повышенное поверхностное натяжение в альвеолах вызывает их экспираторный коллапс с развитием ателектазов и зон гиповентиляции. Происходит дальнейшее нарушение газообмена в легких, и возрастает количество шунтов. Снижение легочного кровотока ведет к ишемии альвеолоцитов и эндотелия сосудов, что вызывает изменения альвеолярно-капиллярного барьера с выходом белков плазмы в интерстициальное пространство и просвет альвеол.

Клинические признаки и симптомы

РДС проявляется прежде всего симптомами **дыхательной недостаточности**, развивающейся, как правило, при рождении или через 2—8 ч после родов. Отмечаются учащение дыхания, раздувание крыльев носа, втяжение уступчивых мест грудной клетки, участие в акте дыхания вспомогательной дыхательной мускулатуры, цианоз. При аускультации в легких выслушиваются ослабленное дыхание и крепитирующие хрипы. При прогрессировании заболевания к признакам ДН присоединяются симптомы нарушения кровообращения (снижение АД, расстройство микроциркуляции, тахикардия, может увеличиваться в размерах печень). Нередко развивается гиповолемия вследствие гипоксического повреждения эндотелия капилляров, что часто приводит к развитию периферических отеков и задержке жидкости.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для РДС характерна появляющаяся в первые 6 ч после родов **триада рентгенологических признаков**: диффузные очаги пониженной прозрачности, воздушная бронхограмма, уменьшение воздушности легочных полей.

Эти распространенные изменения наиболее отчетливо выявляются в нижних отделах и на верхушках легких. Помимо этого заметны уменьшение объема легких, кардиомегалия различной степени выраженности. Нодозно-ретикулярные изменения, отмечающиеся при рентгенологическом исследовании, по мнению большинства авторов, представляют собой рассеянные ателектазы.

Для **отечно-геморрагического синдрома** типичны «размытая» рентгенологическая картина и уменьшение размеров легочных полей, а клинически — выделение пенистой жидкости с примесью крови изо рта.

Если указанные признаки не выявляются при рентгенологическом исследовании спустя 8 ч после родов, то диагноз РДС представляется сомнительным.

Несмотря на неспецифичность рентгенологических признаков, проведение исследования необходимо для исключения состояний, при которых иногда требуется хирургическое вмешательство. Рентгенологические признаки РДС исчезают спустя 1—4 недели в зависимости от тяжести заболевания.

Рекомендуемые методы исследования:

- рентгенологическое исследование грудной клетки;
- определение показателей КОС и газов крови;
- общий анализ крови с определением числа тромбоцитов и вычислением лейкоцитарного индекса интоксикации;
- определение гематокрита;
- биохимический анализ крови;
- УЗИ головного мозга и внутренних органов;
- допплерографическое исследование кровотока в полостях сердца, сосудах головного мозга и почек (показано больным, находящимся на ИВЛ);

- бактериологическое исследование (мазка из зева, трахеи, исследование кала и др.).

Дифференциальный диагноз

На основании только клинической картины в первые дни жизни трудно отличить РДС от врожденной пневмонии и других заболеваний дыхательной системы.

Дифференциальную диагностику РДС проводят с дыхательными расстройствами (как легочными — врожденная пневмония, пороки развития легких, так и внелегочными — врожденные пороки сердца, родовая травма спинного мозга, диафрагмальная грыжа, трахеопищеводные свищи, полицитемия, транзиторное тахипноэ, метаболические расстройства).

Клинические рекомендации

При лечении РДС крайне важно обеспечить оптимальный уход за больным. Основным принципом лечения при РДС служит метод «минимальных прикосновений». Ребенок должен получать только необходимые ему процедуры и манипуляции, в палате следует соблюдать лечебно-охранительный режим. Важно поддерживать оптимальный температурный режим, а при лечении детей с очень низкой массой тела — обеспечивать высокую влажность для уменьшения потери жидкости через кожу.

Необходимо стремиться, чтобы новорожденный, нуждающийся в ИВЛ, находился в условиях нейтральной температуры (при этом потребление тканями кислорода минимально).

У детей с глубокой недоношенностью для уменьшения потерь тепла рекомендуется использовать дополнительное пластиковое покрытие для всего тела (внутренний экран), специальную фольгу.

Оксигенотерапия

Проводят с целью обеспечения должного уровня оксигенации тканей при минимальном риске возникновения кислородной интоксикации. В зависимости от клинической картины проводят с помощью кислородной палатки либо путем спонтанного дыхания с созданием постоянного положительного давления в дыхательных путях, традиционной ИВЛ, высокочастотной осцилляторной вентиляции.

К проведению оксигенотерапии необходимо относиться с осторожностью, поскольку чрезмерное количество кислорода может вызвать поражение глаз и легких. Оксигенотерапию следует проводить под контролем газового состава крови, не допуская гипероксии.

Инфузионная терапия

Коррекцию гиповолемии проводят небелковыми и белковыми коллоидными растворами:

Гидроксиэтилкрахмал, 6% р-р, в/в 10—20 мл/кг/сут, до получения клинического эффекта ***или***
Изотонический р-р натрия хлорида в/в 10—20 мл/кг/сут, до получения клинического эффекта ***или***
Изотонический р-р натрия хлорида/кальция хлорида/однозамещенного карбоната натрия/глюкозы в/в 10—20 мл/кг/сут, до получения клинического эффекта

±

Альбумин, 5—10% р-р, в/в 10—20 мл/кг/сут, до получения клинического эффекта ***или***
Плазма крови свежезамороженная в/в 10—20 мл/кг/сут, до получения клинического эффекта.

Для парентерального питания применяют:

- **с 1-го дня жизни**: раствор глюкозы 5% или 10%, обеспечивающий минимальную энергетическую потребность в первые 2—3 дня жизни (при массе тела менее 1000 г целесообразно начинать с раствора глюкозы 5%, а при введении 10% раствора скорость не должна превышать 0,55 г/кг/ч);
- **со 2-го дня жизни**: растворы аминокислот (АК) до 2,5—3 г/кг/сут (необходимо, чтобы на 1 г введенных АК приходилось около 30 ккал за счет небелковых веществ; при таком соотношении обеспе-

чивается пластическая функция АК). При нарушении функции почек (повышении уровня креатинина и мочевины в крови, олигурия) целесообразно ограничить дозу АК до 0,5 г/кг/сут;
- **с 3-го дня жизни**: жировые эмульсии, начиная с 0,5 г/кг/сут, с постепенным увеличением дозы до 2 г/кг/сут. При нарушении функции печени и гипербилирубинемии (более 100—130 мкмоль/л) дозу уменьшают до 0,5 г/кг/сут, а при гипербилирубинемии более 170 мкмоль/л введение жировых эмульсий не показано.

Заместительная терапия экзогенными сурфактантами

К экзогенным сурфактантам относятся:
- **естественные** — выделяют из околоплодных вод человека, а также из легких поросят или телят;
- **полусинтетические** — получают путем смешивания измельченных легких крупного рогатого скота с поверхностными фосфолипидами;
- **синтетические.**

Большинство неонатологов предпочитают использовать естественные сурфактанты. Их применение **быстрее обеспечивает эффект, снижает частоту развития осложнений и уменьшает длительность ИВЛ**:

Колфосцерила пальмитат эндотрахеально 5 мл/кг каждые 6—12 ч, но не более 3 раз **или**
Порактант альфа эндотрахеально 200 мг/кг однократно, затем 100 мг/кг однократно (через 12—24 ч после первого введения), не более 3 раз **или**
Сурфактант БЛ эндотрахеально 75 мг/кг (растворить в 2,5 мл изотонического р-ра натрия хлорида) каждые 6—12 ч, но не больше 3 раз.

Сурфактант БЛ можно вводить через боковое отверстие специального адаптера эндотрахеальной трубки без разгерметизации дыхательного контура и прерывания ИВЛ. Общая продолжительность введения должна составлять не менее 30 и не более 90 мин (в последнем случае препарат вводят с помощью шприцевого насоса, капельно). Другой способ заключается в использовании распылителя ингаляционных растворов, вмонтированного в аппарат для ИВЛ; при этом длительность введения должна составлять 1—2 ч. В течение 6 ч после введения не следует проводить санацию трахеи. В дальнейшем препарат вводят при условии сохраняющейся потребности в проведении ИВЛ с концентрацией кислорода в воздушно-кислородной смеси более 40%; интервал между введениями должен быть не менее 6 ч.

Антибактериальная терапия

Проводят **с целью профилактики пневмонии**. Для начальной терапии используют антибиотики широкого спектра действия:

Нетилмицин в/м или в/в 6 мг/кг/сут в 2 введения, 7—14 сут **или**
Цефазолин в/м или в/в 50—100 мг/кг/сут в 2 введения, 7—14 сут.

При необходимости после определения возбудителя терапии корригируют.

Иммунотерапия

Также проводят **с целью профилактики пневмонии**:

Иммуноглобулин человека нормальный в/в 400 мг/кг/сут (на курс не более 2000 мг/кг).

Оценка эффективности лечения

См. критерии эффективности лечения клинических проявлений РДС.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Наиболее частым осложнением интенсивной терапии при РДС служит синдром «утечки воздуха» из легких с последующим развитием хронических заболеваний легких.

Неправильное проведение кислородотерапии может способствовать развитию ретинопатии.

Ошибки и необоснованные назначения

При РДС у новорожденных с массой тела менее 1250 г в процессе проведения начальной терапии не следует использовать самостоятельное дыхание с созданием постоянного положительного давления на выдохе.

Прогноз

При тщательном соблюдении протоколов антенатальной профилактики и лечения РДС и в отсутствие осложнений у детей с гестационным возрастом более 32 недель излечение может достигать 100%. Чем меньше гестационный возраст, тем ниже вероятность благоприятного исхода.

Литература

1. *Акарреги М.Дж., Белл Э.Ф. и др. Руководство по неонатологии Университета Айовы. Айова, США, 1997.*
2. *Применение отечественного сурфактанта-BL в комплексном лечении тяжелой формы РДС у недоношенных детей. В кн. материалов IV Российского форума «Мать и дитя». М., 2002, 532—534.*
3. *Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДС): Методические рекомендации. М.: РАСПМ МЗ РФ, 2002.*
4. *Современная терапия в неонатологии. Под ред. Н.П. Шабалова. М.: Медпресс, 2000.*
5. *Шабалов Н.П. Неонатология. СПб.: Специальная литература, 1997.*

Глава 69. Бронхолегочная дисплазия

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) представляет собой хроническое заболевание легких, развивающееся у новорожденных детей (преимущественно недоношенных) при проведении им длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) по поводу острых заболеваний в раннем неонатальном периоде. В основе БЛД лежит развитие внутриальвеолярного и интерстициального фиброза легких, сопровождающегося хронической дыхательной недостаточностью (ДН).

Эпидемиология

Частота развития БЛД у недоношенных:

- 6—33% у недоношенных, находящихся на ИВЛ (Kennedi K.A., 1990, Poets C.F., Sens B., 1996, и др.);
- 22—50% у недоношенных с очень низкой массой тела (Grey P.H. et al., 1995; Martin R.J., 1990, и др.).

Смертность при БЛД:

- в 70—80-е гг. XX века составляла более 50% (Shankaran S. et al., 1984);
- в последние 20 лет существенно снизилась и составляет 14—36% в течение первых 3 месяцев жизни;
- на первом году жизни — 11% (Kennedy H.A., 1990).

Классификация

Классификация БЛД по степени тяжести:

- **легкая** — тахипноэ в покое отсутствует, на фоне инфекционных заболеваний дыхательных путей появляются симптомы бронхообструкции, при рентгенологическом исследовании выявляются признаки умеренной эмфиземы;
- **средняя** — тахипноэ при физической нагрузке (плач, беспокойство, кормление), сухие хрипы на выдохе, влажные мелкопузырчатые хрипы в период клинического благополучия, усиление обструктивного нарушения вентиляции на фоне инфекционных заболеваний дыхательных путей, при рентгенологическом исследовании выявляются признаки эмфиземы и участки локального пневмосклероза;
- **тяжелая** — тахипноэ в покое, симптомы выраженной бронхообструкции, ослабление дыхания при аускультации легких, отставание в физическом развитии, формирование легочного сердца,

при рентгенологическом исследовании выявляются стойкие изменения в виде эмфиземы, обеднения легочного рисунка, множественных участков пневмосклероза, ателектазов, перибронхиальных изменений, кардиомегалии.

Этиология

Факторы риска развития БЛД:

- длительная (более 6 дней) ИВЛ с повышенной концентрацией кислорода (более 50%);
- концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе 80—100% в течение более 3 дней;
- масса тела при рождении менее 1500 г;
- баротравма (пневмоторакс, интерстициальная эмфизема и др.);
- респираторный дистресс-синдром — РДС (тяжелая форма);
- пневмония, развившаяся на фоне ИВЛ;
- бронхолегочные заболевания в семейном анамнезе;
- избыточное введение жидкости при лечении острой ДН в раннем неонатальном периоде у недоношенных детей;
- функционирующий артериальный проток со сбросом крови слева направо;
- недостаточная энергетическая ценность питания в раннем неонатальном периоде у детей, находящихся на ИВЛ;
- внутриутробные и постнатальные вирусные заболевания дыхательной системы;
- наследственная предрасположенность к гиперреактивности дыхательных путей.

В развитии бронхообструктивного синдрома у детей с БЛД играют роль следующие **патологические изменения**:

- увеличение продукции и снижение элиминации слизи;
- отек слизистой оболочки бронхиального дерева;
- сужение просвета бронхов в результате гипертрофии и спазма гладких мышц;
- развитие мелких ателектазов.

Патогенез

В патогенезе указанных поражений решающее значение отводят незрелости легочной ткани и чрезмерному образованию перекисных соединений на фоне недостаточной активности системы антиоксидантной защиты, что приводит к развитию деструктивных процессов в легких. Дефицит витаминов А и Е хотя и отягощает течение БЛД, но не рассматривается в качестве причины ее развития.

Дополнительным фактором риска служит отек легких в первые дни жизни.

Проведение ИВЛ в интенсивных режимах (при РДС) приводит к развитию «зависимости» от высокой фракционной концентрации кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2). При попытке уменьшить максимальное давление на вдохе (PIP) или снижении FiO_2 развивается ДН с гипоксемией и гиперкапнией. Необходимость высокого PIP обусловлена повреждением и деструкцией дыхательных путей (перерастяжение альвеол, нарушение синтеза сурфактанта, повреждение реснитчатого эпителия), уменьшением растяжимости легких из-за фиброза и потери эластических волокон, возникновением интерстициальной эмфиземы. Зависимость от высокого FiO_2 связана с уменьшением количества легочных капилляров и артериол, нарушением газообмена в альвеолах при интерстициальном фиброзе и отеке легочной ткани.

Данные факторы наряду с присоединением инфекции приводят к развитию пневмонии. Пневмония (в сочетании с незрелостью легочной ткани) способствует возникновению интерстициального отека, обструкции нижних отделов дыхательных путей, интерстициального и внутриальвеолярного фиброза, фокальной эмфиземы, легочной гипертензии.

Клинические признаки и симптомы

По мере утяжеления БЛД грудная клетка у ребенка приобретает эмфизематозную форму, она вздута, увеличен ее передне-

задний размер. Отмечаются одышка с втяжением уступчивых мест грудной клетки, хрипы на вдохе, в дыхании может присутствовать стридорозный компонент. Для детей с БЛД типичны приступы цианоза с брадикардией. Кожные покровы обычно бледные, с признаками цианоза. Легочная гипертензия может привести к развитию правожелудочковой недостаточности и легочного сердца. У таких детей повышается риск возникновения пневмонии и отмечаются частые срыгивания.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Степень тяжести БЛД определяют с помощью приведенной ниже шкалы, основанной на клинических признаках **(табл. 69.1)**. Оценку в баллах проводят у ребенка в возрасте 28 дней. Средние значения частоты дыхания, концентрации O_2, $PaCO_2$, а также участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания определяются в результате 4 измерений с интервалом 6 ч. Среднесуточное увеличение массы тела определяют за 7 предшествующих дней.

В неонатальном периоде диагноз с наибольшей достоверностью может быть установлен на 28-й день жизни, а у детей с очень низкой массой тела при рождении (менее 1000 г) — к 2—3,5 месяцам жизни.

Рекомендуемые методы исследования:

- рентгенологическое исследование грудной клетки: изменения представлены плотными очагами (зоны склероза), чередующимися с участками повышенной прозрачности, т.е. эмфиземы («пчелиные соты»). Диафрагма опущена, межреберные промежутки расширены, тень сердца увеличена в размерах, контуры сердца неотчетливые, размытые;
- определение показателей кислотно-основного состояния и газов крови;
- общий анализ крови с определением числа тромбоцитов и вычислением лейкоцитарного индекса интоксикации;
- УЗИ головного мозга и внутренних органов;
- допплерографическое исследование кровотока в полостях сердца, сосудах головного мозга и почек (показано больным, находящимся на ИВЛ);
- бактериологическое исследование (мазка из зева, трахеи, исследование кала и др.);
- ЭКГ, ФКГ.

Дифференциальный диагноз

Синдром Вильсона—Микити: в отличие от БЛД дыхательные расстройства в виде одышки, цианоза, эпизодов апноэ, западения грудины появляются в более поздние сроки (через 15—35 дней с момента рождения). На рентгенограмме легких определяется характерный «сетчатый» рисунок.

Хроническая легочная недостаточность недоношенных (ХЛНН): течение заболевания не отличается от такового при БЛД, дыхательные расстройства появляются в конце 1-й — начале 2-й недели жизни. Клиническая картина напоминает проявления синдрома Вильсона—

Таблица 69.1. Шкала клинической оценки тяжести бронхолегочной дисплазии (Toce S.S. et al., 1984)

Критерий оценки	Баллы			
	0	1	2	3
Частота дыхания в минуту	Менее 40	40—60	61—80	Более 80
Втяжение уступчивых мест грудной клетки	Отсутствует	Легкое	Умеренное	Выраженное
FiO_2 (при PaO_2 50—70 мм рт. ст.)	0,21	0,22—0,3	0,31—0,5	Более 0,5
$PaCO_2$, мм рт. ст.	Менее 45	45—55	56—70	Более 70
Увеличение массы тела, г/сут	Более 25	15—24	5—14	Менее 5

Микити, но на рентгенограмме легких отсутствуют кистозные изменения и ленточные уплотнения, хотя имеются признаки отека, задержки жидкости в легких. Течение более благоприятное, чем при БЛД и синдроме Вильсона—Микити.

Клинические рекомендации

- Оксигенотерапия и ИВЛ (предпочтительна ВЧОВ).
- Ограничение жидкости (в среднем на 1/3 суточной потребности).
- Обеспечение энергетической ценности питания не менее 120—140 ккал/кг/сут.
- Физиотерапия (на область грудной клетки), вибромассаж, дренажное положение на животе, при необходимости санация бронхов.

Терапия ГКС и бронходилататорами

ГКС в сочетании с бронходилататорами назначают с 1-й недели жизни:

Будесонид ингаляционно 0,125—0,25 мг/сут в 1—2 введения, длительность лечения определяется индивидуально ***или***

Дексаметазон в/в 1—0,5 мг/кг/сут (начальная доза) с последующим ее снижением каждые 3 дня, 14—30 сут

\+

Аминофиллин в/в 1,5—3 мг/кг/сут, длительность лечения определяется индивидуально ***или***

Сальбутамол ингаляционно 0,1—0,5 мг/кг 4 р/сут (при помощи распылителя ингаляционных р-ров), длительность лечения определяется индивидуально.

Муколитическая терапия

Для снижения вязкости мокроты (после применения бронходилататоров) используют муколитические ЛС:

Ацетилцистеин, 20% р-р, ингаляционно 0,5 мл 4—6 р/сут, длительность лечения определяется индивидуально.

Антиоксидантная терапия

В качестве ЛС, обладающих антиоксидантной активностью, показаны витамины:

Витамин Е внутрь 50 мг/кг/сут, длительность лечения определяется индивидуально

\+

Ретинол внутрь 2500 ЕД/кг/сут, длительность лечения определяется индивидуально.

Антибактериальная терапия

При развитии пневмонии начинают антибактериальную терапию ЛС широкого спектра действия (применяют цефалоспорины II поколения, аминогликозиды):

Нетилмицин в/м или в/в 6 мг/кг/сут в 2 введения, 7—14 сут ***или***

Цефазолин в/м или в/в 50—100 мг/кг/сут в 2 введения, 7—14 сут.

В дальнейшем выбор ЛС осуществляют в зависимости от результатов бактериологического исследования и чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам (чаще используют карбапенемы и цефалоспорины III поколения в сочетании с аминогликозидами):

Имипенем в/в 60 мг/кг/сут в 4 введения, 7 сут ***или***

Меропенем в/в 10—20 мг/кг 3 р/сут, 7 сут ***или***

Цефтриаксон в/в или в/м 20—50 мг/кг 1 р/сут, 7 сут.

Терапия диуретиками и сердечными гликозидами

При легочной гипертензии и развитии правожелудочковой недостаточности назначают диуретики и сердечные гликозиды:

Спиронолактон внутрь 1—3 мг/кг/сут, длительность лечения до получения клинического эффекта ***или***

Фуросемид внутрь 1 мг/кг/сут, длительность лечения до получения клинического эффекта

\+

Дигоксин в/в или внутрь в дозе насыщения 0,03 мг/кг (вводится в течение

2 сут), затем поддерживающая доза, равная $^1/_5$ от дозы насыщения, длительность лечения до получения клинического эффекта.

Профилактическая терапия

- Следует избегать высокой концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе и гипервентиляции (необходимо поддерживать следующие параметры артериальной крови: pH > 7,25; PaO_2 55—70 мм рт. ст.; $PaCO_2$ 45—60 мм рт. ст.; $SatO_2$ 90—95%).
- Если после прекращения ИВЛ PaO_2 составляет 50 мм рт. ст. и выше, то концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе не увеличивается.
- При развитии не поддающейся лечению с помощью традиционной ИВЛ гипоксемии показано проведение высокочастотной осциляторной вентиляции (ВЧОВ).
- Показано соблюдение оптимального температурного режима.
- Энергетическая ценность питания должна поддерживаться на уровне 120—140 ккал/кг/сут.
- Улучшения дренажной функции легких можно добиться с помощью вибромассажа или перкуссионного массажа грудной клетки.
- Необходима своевременная заместительная терапия экзогенными сурфактантами.

Показано применение **муколитических средств**:

Амброксол в/в 10—30 мг/кг/сут в 3—4 введения, длительность лечения определяется индивидуально **или**
Ацетилцистеин, 20% р-р, ингаляционно 0,5 мл 4—6 р/сут, длительность лечения определяется индивидуально.

Кроме того, проводят бронхо-альвеолярный лаваж с ацетилцистеином в сочетании с антибиотиком или без него.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности терапии: разрешение клинических проявлений БЛД.

Осложнения и побочные эффекты лечения

См. главу «Респираторный дистресс-синдром новорожденных».

Ошибки и необоснованные назначения

При склонности к тахикардии не рекомендуется назначение аминофиллина с целью бронходилатации.

Прогноз

У детей с БЛД легкой и средней степени тяжести на 1-м году жизни наблюдаются повторные эпизоды бронхообструктивного синдрома и пневмонии, а также частые ОРВИ.

К возрасту 1,5—2 года у 50% таких детей состояние стабилизируется. Однако повышенная резистентность дыхательных путей сохраняется до 3 лет, а гиперреактивность дыхательных путей — до 7—9 лет.

В части случаев к 4 годам формируется бронхиальная астма.

Литература

1. *Акарреги М.Дж., Белл Э.Ф. и др. Руководство по неонатологии Университета Айовы. Айова, США, 1997.*
2. *Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Бубнова Н.И. и др. Внутриутробная пневмония (критерии диагностики и стандарты лечения): Методические рекомендации. М., 1997.*
3. *Дементьева Г.М. Профилактическая и превентивная неонатология. Низкая масса тела при рождении. Гипоксия плода и новорожденного: Лекция для врачей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. Приложение. Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ. М., 1999.*
4. *Применение отечественного сурфактанта-BL в комплексном лечении тя-*

желой формы респираторного дистресс-синдрома (РДС) у недоношенных детей. В кн. материалов IV Российского форума «Мать и дитя». М., 2002; 532—534.
5. Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДС): Методические рекомендации. М.: РАСПМ МЗ РФ, 2002.
6. Шабалов Н.П. Неонатология. СПб.: Специальная литература, 1997.
7. Jobe A.H., Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2001; 163 (7): 1723—1729.

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

А. Современные методы контрацепции

К методам **гормональной контрацепции** относят комбинированные (эстроген-гестагенные) пероральные контрацептивы, чистые прогестагены и инъекционные (пролонгированные) контрацептивы.

Первый комбинированный эстроген-гестагенный препарат «Эновид» стал широко применяться в качестве средства для контрацепции с начала 1960-х гг. Однако уже в конце 1960-х гг. были выявлены серьезные побочные эффекты комбинированных оральных контрацептивов, которые главным образом были связаны с эстрогенным компонентом. В дальнейшем эволюция КОК шла в двух направлениях: уменьшение дозы эстрогенов и повышение селективности прогестагенов. Это принесло свои плоды: сегодня КОК являются наиболее популярным методом гормональной контрацепции.

Оральные гормональные контрацептивы, содержащие чистые прогестагены («мини-пили»), появились лишь в 1973 г.

Первые инъекционные контрацептивы были разработаны и начали использоваться уже в конце 1950-х гг. Они представляли собой пролонгированные формы различных прогестагенов. Хотя в настоящее время они сохраняют свою актуальность, разработаны и комбинированные инъекционные контрацептивы.

В качестве **экстренной (посткоитальной) контрацепции** в настоящее время используются гормональные ЛС в высоких дозах либо посткоитальное введение внутриматочного контрацептива.

Внутриматочные средства контрацепции получили широкое распространение в конце 1950-х – начале 1960-х гг. Существует 3 поколения ВМС: к I поколению относятся инертные ВМС, ко II поколению — медьсодержащие ВМС, к III поколению — гормонсодержащие ВМС. К настоящему времени разработано свыше 50 разновидностей ВМС, которые отличаются друг от друга по жесткости, форме и размерам.

Спермициды относятся к химическим методам контрацепции. Наилучшая контрацептивная эффективность достигается при их сочетании с механическими (барьерными) средствами контрацепции.

Комбинированные пероральные контрацептивы

Указатель описаний ЛС

Комбинированные пероральные контрацептивы (КПК) относятся к наиболее распространенным методам регуляции рождаемости и содержат в своем составе эстрогенный и гестагенный компоненты.

По количеству эстрогенного компонента в составе таблетки они подразделяются на **высокодозированные**, **низкодозированные** и **микродозированные**. К высокодозированным относятся ЛС, содержащие 50 мкг, к низкодозированным — 30—35 мкг, к микродозированным — 20 мкг этинилэстрадиола.

КПК также подразделяются на 2 основных типа: **монофазные** и **многофазные**.

Монофазные КПК — контрацептивы с постоянной на протяжении приема ежедневной дозой эстрогена и гестагена.

Многофазные КПК — двух- и трехфазные ЛС с переменной дозой эстрогена и гестагена, имитирующие колебания содержания естественных яичниковых гормонов, в течение нормального менструального цикла.

Механизм действия

Контрацептивное действие КПК осуществляется на различных уровнях системы гипоталамус — гипофиз — яичники — матка — маточные трубы. Этот механизм включает в себя подавление гонадотропной функции гипофиза посредством торможения выработки синтезируемых гипоталамусом рилизинг-гормонов, что приводит к торможению овуляции и временной стерильности. Доказано и непосредственное тормозящее действие КПК на функцию яичников. Яичники в случае применения КПК уменьшаются в размерах, содержат много атрезированных фолликулов; секреция эстрогенов яичниками снижается почти в 2 раза. Эндометрий подвергается быстрой регрессии в пролиферативной фазе цикла и преждевременной секреторной трансформации, иногда наблюдаются атрофические изменения, которые оказывают антиимплантационный эффект. Под влиянием КПК также замедляются перистальтика маточных труб и прохождение по ним яйцеклетки. КПК способствуют изменению биохимического состава цервикальной слизи: делают ее вязкой, что значительно ухудшает пенетрацию сперматозоидов. Таким образом, КПК при правильном применении обеспечивают практически 100% контрацептивную эффективность.

В настоящее время наиболее объективным показателем контрацептивной эффективности является **индекс Перля**, отражающий частоту наступления беременности у 100 женщин в течение 1 года применения ЛС. При использовании КПК индекс Перля колеблется от 0,05 до 0,04.

Фармакокинетика

После приема внутрь все компоненты КПК быстро и почти полностью всасываются в ЖКТ. Биодоступность левоноргестрела и гестодена составляет практически 100%, дезогестрела — 62—81%. После приема однократной дозы КПК C_{max} гестагенного компонента средства в крови достигается в среднем через 1,5 ч, а C_{max} этинилэстрадиола — через 1—2 ч и составляет 80 пкг/мл.

Гестагенный компонент КПК связывается с сывороточным альбумином и глобулином, связывающим половые стероиды.

Этинилэстрадиол быстро и полно всасывается в верхних отделах тонкой кишки; 40% этинилэстрадиола при первичном прохождении через печень подвергается быстрому метаболизму и конъюгации. Этинилэстрадиол в виде сульфатов и глюкуронидов с желчью вновь поступает в просвет кишечника. Под воздействием нормальной микрофлоры кишечника происходит отщепление глюкуроновых и сульфатных групп, высвобождение свободного этинилэстрадиола и повторное его всасывание (энтерогепатическая циркуляция). Этинилэстрадиол характеризуется высоким сродством к белкам крови — специфическим глобулинам, связывающим половые гормоны, и в небольшом количестве связывается с альбумином (свободная, биологически активная фракция составляет 2—5%), максимальная концентрация в плазме крови достигается через 0,5—1 ч). Этинилэстрадиол распределяется по органам и тканям, накапливаясь в жировой ткани. Период его полувыведения составляет в среднем 24 ч; 40% ЛС элиминируется почками в виде метаболитов, 60% — печенью.

Место в клинической практике

КПК используют для предупреждения нежелательной беременности.

Монофазные КПК с низким содержанием гормонов, содержащие прогестагены III поколения (гестоден, дезогестрел, норгестимат), и многофазные КПК являются оптимальным методом контрацепции у подростков и молодых нерожавших женщин.

Монофазные КПК:

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 20 мкг/75 мкг 1 р/сут, 21 сут, затем перерыв 7 сут ***или***

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 20 мкг/150 мкг 1 р/сут, 21 сут, затем перерыв 7 сут ***или***

Этинилэстрадиол/норгестимат внутрь 35 мкг/250 мкг 1 р/сут, 21 сут, затем перерыв 7 сут.

Многофазные КПК:

Этинилэстрадиол/левоноргестрел внутрь 30 мкг/50 мкг 1 р/сут с 1-го по 6-й день м.ц.

\+

Этинилэстрадиол/левоноргестрел внутрь 40 мкг/75 мкг 1 р/сут с 7-го по 11-й день м.ц.

\+

Этинилэстрадиол/левоноргестрел внутрь 30 мкг/125 мкг 1 р/сут с 12-го по 21-й день м.ц.

±

Плацебо внутрь 1 табл. 1 р/сут с 22-го по 28-й день м.ц.

или

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 30 мкг/50 мкг 1 р/сут с 1-го по 6-й день м.ц.

\+

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 40 мкг/70 мкг 1 р/сут с 7-го по 11-й день м.ц.

\+

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 50 мкг/100 мкг 1 р/сут с 12-го по 21-й день м.ц., затем перерыв 7 сут

или

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 30 мкг/50 мкг 1 р/сут с 1-го по 6-й день м.ц.

\+

33 -1702

\+

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 40 мкг/75 мкг 1 р/сут с 7-го по 12-й день м.ц.

\+

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 30 мкг/125 мкг 1 р/сут с 13-го по 21-й день м.ц., затем перерыв 7 сут.

У женщин с признаками гиперандрогении (гирсутизм, акне, жирная себорея) предпочтительно использование КПК, в состав которых входят прогестагены, обладающие антиандрогенными свойствами:

Этинилэстрадиол/диеногест внутрь 30 мкг/2 мг 1 р/сут с 1-го по 21-й день м.ц. ***или***
Этинилэстрадиол/хлормадинон ацетат внутрь 30 мкг/2 мг 1 р/сут с 1-го по 21-й день м.ц. ***или***
Этинилэстрадиол/ципротерон внутрь 35 мкг/2 мг 1 р/сут с 1-го по 21-й день м.ц.

Наряду с контрацептивным действием КПК оказывают целый ряд лечебных эффектов и применяются при различных гинекологических заболеваниях.

КПК эффективны при нарушениях менструального цикла (дисфункциональных маточных кровотечениях, дисменорее), предменструальном синдроме, эндометриозе. В случае применения этих ЛС снижается риск развития рака яичников и эндометрия, доброкачественных опухолей молочной железы, функциональных кист яичников, миомы матки, эндометриоза, воспалительных заболеваний органов малого таза, внематочной беременности. КПК эффективны при некоторых формах эндокринного бесплодия.

Противопоказания

Абсолютными противопоказаниями к применению КПК являются:

- тромбофлебит, тромбоэмболические заболевания, цереброваскулярные инсульты, инфаркт миокарда (в анамнезе);
- острое заболевание печени (гепатит);
- опухоли печени, в т.ч. в анамнезе;
- маточные кровотечения неясной этиологии;
- врожденная гиперлипидемия;
- беременность;
- курение (более 15 сигарет в день) в возрасте старше 40 лет;
- повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов КПК.

Особые указания и предостережения

Активные вещества КПК могут выделяться с грудным молоком, и их прием вызывает уменьшение его количества, поэтому применение КПК противопоказано во время лактации.

Применение КПК во время беременности противопоказано, однако при случайном приеме КПК в ранние сроки беременности тератогенного действия на плод не выявлено.

За 6 недель до предполагаемого оперативного вмешательства или при необходимости соблюдения строгого постельного режима рекомендуется прекратить прием КПК.

Побочные эффекты

Побочные эффекты КПК в основном оказывают на ЖКТ (тошнота, крайне редко рвота) и органы репродуктивной системы (межменструальные кровянистые выделения, аменорея, нагрубание и болезненность молочных желез). На фоне приема КПК могут беспокоить головные боли, отеки и увеличение массы тела вследствие задержки жидкости в организме, хлоазма, узловатая эритема, кожная сыпь, может возникнуть непереносимость контактных линз.

Побочные эффекты, обусловливающие необходимость в немедленном обращении к врачу или прекращении приема КПК:

- мигрень, сильные головные боли, внезапное изменение слуха, зрения, речи;
- острые боли, чувство сдавления или тяжести в грудной клетке, внезапная одышка;
- боли в ногах, отек рук и ног;

- желтуха;
- кожный зуд;
- увеличение числа эпилептических припадков;
- значительное повышение АД;
- тяжелые депрессии;
- сильные боли в верхней части живота или увеличение живота.

Чистые прогестагены

Указатель описаний ЛС

Гестагенные пероральные контрацептивы, или «мини-пили», — один из видов гормональной контрацепции, созданной в связи с необходимостью исключить эстрогенный компонент, который обусловливает большинство метаболических нарушений, артериальную гипертонию и, что особенно важно, тромбоэмболические осложнения.

Все гестагены подразделяют на **натуральные** (прогестерон) и **синтетические**. Синтетические гестагены были названы прогестагенами, или прогестинами. Их подразделяют на производные прогестерона и производные тестостерона. Производные прогестерона в качестве «мини-пили» не применяют, т.к. при приеме внутрь прогестерон нейтрализуется в желудке, поэтому для его применения в качестве контрацептива используются другие методы введения. Производные тестостерона используют наиболее часто. Их подразделяют на 2 группы: производные норэтинодрона (норэтистерона) и производные левоноргестрела. К норэтинодроновой группе относятся норэтистерон (норэтинодрон), норэтинодрел, этинодиол диацетат, линестренол. К производным левоноргестрела относятся дезогестрел, норгестимат, гестоден, диеногест.

Механизм действия

Все прогестагены, поступая в кровь, связываются с рецепторами к прогестерону, тестостерону, эстрогену, минералокортикоидам и т.д., тем самым оказывают свое биологическое действие. Рецепторы к стероидам имеются во многих органах и тканях организма человека — в головном мозге, матке, яичниках, сосудистой стенке, клетках цервикального канала и др. Связывание прогестагенов с соответствующими рецепторами обусловливает их контрацептивное действие, возможное системное влияние, возникновение побочных действий и лечебный эффект.

Контрацептивное действие чистых прогестагенов включает:

- повышение вязкости цервикальной слизи. Прогестагены уменьшают объем крипт, сгущают цервикальную слизь, снижают содержание сиаловой кислоты в слизи, снижают активность сперматозоидов, сужают цервикальный канал, препятствуя тем самым проникновению сперматозоидов и некоторых микроорганизмов в цервикальный канал, матку и трубы. Это объясняет как контрацептивный, так и лечеб-

ный эффект прогестагенов при воспалительных заболеваниях органов малого таза;

- снижение сократительной активности маточных труб за счет снижения сократительной активности и порога возбудимости мышечной ткани;
- специфическое действие на эндометрий: подавление митотической активности эндометрия, преждевременная секреторная трансформация, а при длительном использовании в условиях ановуляции — гипотрофия эндометрия, что препятствует имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Действие на эндометрий обусловливает как контрацептивную эффективность, так и лечебный эффект и зависит от дозы прогестагена, его вида и сродства к рецепторам прогестерона. Наиболее выраженным сродством к рецепторам прогестерона обладает левоноргестрел;
- ингибирующее влияние на секрецию гонадотропных гормонов гипофиза (особенно лютеинизирующего гормона) и, как следствие, торможение овуляции. Гестагены блокируют овуляцию, если они применяются в больших дозах. Противозачаточное действие в таком случае обусловлено, прежде всего, подавлением овуляции, вследствие чего происходит изменение эндометрия, цервикальной слизи, что ведет к снижению фертильности. Микродозы гестагенов также обеспечивают контрацепцию у большинства женщин без подавления овуляции благодаря способности гестагенов повышать вязкость цервикальной слизи и тормозить секреторные изменения эндометрия. По данным разных авторов, ановуляция встречается только у 25—40% женщин. Этим объясняется и невысокий эффект малых доз прогестагенов.

Фармакокинетика

Производные прогестерона при приеме внутрь не оказывают контрацептивное действие. Прогестерон нейтрализуется в желудке, поэтому для его применения в качестве контрацептива используют другие методы введения. Прогестерон связывается в крови с белками (20% — с кортикоидсвязывающим глобулином, остальная часть — с альбумином) и быстро выводится из организма.

Норэтинодрон (норэтистерон) и левоноргестрел метаболизируются так же, как и натуральные стероиды. Они проходят стадию редукции (распада на метаболиты), гидроксилирования, конъюгирования с сульфатами и глюкоронидами и экскреции с мочой и калом.

Производные норэтинодроновой группы в организме метаболизируются до норэтистерона и только после этого становятся биологически активными, т.к. только норэтистерон связывается с рецепторами прогестерона. Обмен веществ в печени уменьшает их биологическую активность на 40%, поэтому для получения контрацептивного эффекта необходимы более высокие дозы.

Левоноргестрел — синтетическое соединение. Он структурно родственен норэтистерону, однако прочно и избирательно связывается с рецепторами прогестерона и проявляет биологическую активность без каких бы то ни было предварительных превращений. Это наиболее сильнодействующее вещество из всех 19-норстероидов. У него более длительный период полураспада, т.к. на него не влияет обмен веществ в печени, поэтому его биодоступность равна 100%.

Место в клинической практике

«Мини-пили» в качестве метода контрацепции имеют следующие **преимущества**:

- отсутствие эстрогенозависимых побочных реакций;
- лучшая переносимость;
- возможность применения во время лактации. Чистые прогестагены могут быть использованы во время грудного вскармливания, т.к. не влияют на количество и качество материнского молока и на продолжительность лактации. Имеются данные, что чисто гестагенные

средства даже увеличивают количество материнского молока и удлиняют период лактации. Данный вид контрацепции может применяться через 6 недель после родов;

- менее выраженное по сравнению с КПК системное влияние на организм;
- прогестагены оказывают незначительное влияние на углеводный, жировой и белковый обмены, не влияют на АД;
- выраженный лечебный и защитный эффект при альгодисменорее, овуляторных болях, воспалительных заболевания органов малого таза, фиброзно-кистозной мастопатии, генитальном эндометриозе;
- прогестагены могут применяться у женщин с экстрагенитальной патологией (пороки сердца, сахарный диабет без сосудистых осложнений, варикозное расширение вен, артериальная гипертония, мигрень), а также у курящих женщин старше 35 лет.

В настоящее время прогестагенные пероральные контрацептивы содержат 0,03—0,5 мг (30—500 мкг) прогестина.

Контрацептивная эффективность чистых прогестагенных контрацептивов составляет от 3 до 10 беременностей на 100 женщин в течение 1 года:

Дезогестрел внутрь 75 мкг 1 р/сут с 1-го дня м.ц. в непрерывном режиме **или**
Левоноргестрел внутрь 30 мкг 1 р/сут с 1-го дня м.ц. в непрерывном режиме **или**
Линестренол внутрь 500 мкг 1 р/сут с 1-го дня м.ц. в непрерывном режиме.

Противопоказания

Противопоказаниями к использованию чистых прогестагенов являются подтвержденная и предполагаемая беременность, заболевания печени с нарушением ее функции, поражение мозговых и коронарных артерий, злокачественные опухоли репродуктивной системы (половых органов, молочной железы). Высокая частота функциональных кист яичника, обнаруженная в случае применения гестагенных контрацептивов, делает это заболевание относительным противопоказанием к их использованию. Гестагены замедляют транспорт яйцеклетки по трубам, что не исключает риск возникновения внематочной беременности.

Побочные эффекты

Наиболее частым побочным эффектом гестагенных контрацептивов является нарушение менструального цикла: межменструальные кровянистые выделения, укорочение менструального цикла, олигоменорея, менометроррагия. Возможно возникновение нескольких типов таких нарушений одновременно. По мере увеличения длительности применения гестагенных контрацептивов частота межменструальных кровянистых выделений уменьшается, и через 3—6 месяцев они обычно прекращаются. Случаи тяжелых маточных кровотечений, при которых требуется терапевтическое вмешательство, чрезвычайно редки (встречаются приблизительно у 0,5% женщин). Необходимость проведения эстрогенной терапии или выскабливания стенок полости матки возникает редко. Применение гестагенов также может сопровождаться развитием аменореи.

Редко могут отмечаться такие побочные эффекты, как повышение аппетита, изменение массы тела, снижение либидо, депрессия, тошнота, рвота, головные боли, нагрубание молочных желез, акне.

Большинство побочных эффектов, включая появление нерегулярных маточных кровотечений, не представляют никакой угрозы для здоровья женщины, хотя и могут причинить беспокойство пациентке.

Чем меньше доза гестагена, тем реже встречаются вышеперечисленные реакции. Однако чем меньше доза гестагенов, тем меньше эффективность данного метода контрацепции.

Таким образом, чистые прогестагены по сравнению с КПК оказывают менее выраженное системное влияние на организм женщины, не вызывают эстрогенозависи-

мых эффектов, могут использоваться во время лактации и у женщин с экстрагенитальной патологией, а также при непереносимости эстрогенсодержащих препаратов. Они дают выраженный лечебный и профилактический эффект при многих эстрогенозависимых заболеваниях. Побочные реакции, возникающие при их использовании, как правило, не требуют какой-либо терапии. Однако эффективность чистых прогестагенов уступает эффективности КПК.

Следует отметить, что применение прогестагенов, как и любых других гормональных контрацептивов, зависит от тщательного учета противопоказаний к применению, знания основ клинической фармакологии, прогнозирования и учета возможных осложнений и побочных реакций, индивидуального подхода, а также от возраста, состояния здоровья, особенностей интимной жизни, переносимости ЛС, отношения половых партнеров к их назначению.

Инъекционная контрацепция

Указатель описаний ЛС

Одним из перспективных направлений последних лет в области разработки гормональных противозачаточных средств является создание лекарственных форм, которые не только обладают высокой контрацептивной эффективностью, но и не оказывают нежелательного влияния на показатели обмена веществ и не повышают риск развития осложнений и побочных реакций. По данным многочисленных исследований, этим требованиям в известной мере соответствуют инъекционные контрацептивы, широко используемые во всем мире, внедрение которых ознаменовало начало нового направления в истории контрацепции.

В настоящее время применяются **2 вида инъекционных стероидных ЛС**: медроксипрогестерон (депо) и норэтистерон:

Медроксипрогестерон (депо) в/м 150 мг 1 раз в 90 сут ***или***
Норэтистерон в/м 200 мг 1 раз в 60 сут.

Существуют также средства, представляющие собой комбинации различных прогестагенов и эстрогенов, которые вводятся ежемесячно (норэтистерон/эстрадиола валерат и медроксипрогестерон/эстрадиола валерат). Но данная группа ЛС в России не зарегистрирована.

В настоящее время наиболее изученным, распространенным и хорошо зарекомендовавшим себя инъекционным средством является депо медроксипрогестерона (ДМП).

Первая инъекция производится в течение первых 7 дней менструального цикла. Соблюдение этого правила чрезвычайно важно, т.к. таким образом исключается введение гормонального контрацептива на раннем сроке еще не диагностированной беременности, а также для получения максимального контрацептивного эффекта в течение первого месяца.

После в/м введения ДМП в дозе 150 мг максимальный уровень средства в плазме крови достигается через 12—14 дней с последующим постепенным его снижением. Однако контрацептивный эффект одной инъекции сохраняется в течение 3 месяцев и более.

ЛС обладает антиэстрогенной и антиандрогенной активностью. Уровень эстрадиола в сыворотке крови остается в пределах свойственной ранней фолликулярной фазе на протяжении 4—6 месяцев после инъекции. После снижения уровня ДМП в плазме менее 0,5 нг/мл концентрация эстрадиола возрастает и достигает уровня преовуляторной фазы. В последующем через 7—9 месяцев после инъекции уровень ДМП

снижается ниже 0,1 нг/мл и овуляторная функция восстанавливается.

ДМП обладает целым рядом преимуществ перед другими методами контрацепции, поскольку в отличие от большинства КПК не содержит эстрогенного компонента и не вызывает побочных реакций, обусловленных наличием последнего. Кроме того, данное средство обладает целым рядом преимуществ, не связанных с его контрацептивным эффектом. ДМП уменьшает объем менструальной кровопотери, снижает риск возникновения воспалительных заболеваний органов малого таза, частоту кандидозного вульвовагинита.

Применение ДМП способствует уменьшению объема менструальной кровопотери, у женщин, применяющих данное средство, повышается уровень гемоглобина, в связи с чем контрацепция ДМП особенно показана при анемии и гемоглобинопатии.

Кроме того, ДМП не оказывает отрицательного действия на ЖКТ и функцию печени, тем самым предотвращая возможность возникновения метаболических изменений.

Установлено, что ДМП не вызывает выраженных изменений факторов свертывания крови и липидного обмена, которые могут возникнуть при приеме КПК, что определяет его преимущества перед ними в отношении риска возникновения сердечно-сосудистых нарушений.

Большим преимуществом ДМП является то, что его применение связано со снижением риска возникновения рака эндометрия. Стойкий защитный эффект ДМП в отношении рака эндометрия сохраняется в течение 8 лет после прекращения его использования. Применение ДМП сопровождается снижением риска возникновения опухолей яичников.

После прекращения применения ДМП у большинства женщин отмечается отсроченное восстановление фертильности. Средняя длительность периода от последней инъекции до восстановления овуляторных циклов составляет 5,5 месяца. У некоторых женщин этот период составляет 1—2 года, при этом фертильность быстрее восстанавливается у молодых женщин. Наличие беременностей в анамнезе не влияет на скорость восстановления фертильности, так же как и общая продолжительность применения ДМП.

Экстренная контрацепция

Указатель описаний ЛС

К экстренной, или посткоитальной, контрацепции в настоящее время принято относить средства, которые женщина может использовать для предупреждения беременности после полового контакта без предохранения (незащищенного полового контакта).

По данным экспертов ВОЗ, многие женщины в мире не знают о существовании достаточно эффективных методов ЭК, в связи с чем своевременно не обращаются к врачу за помощью. Отсутствие информации о методах ЭК является одной из причин высокой частоты возникновения нежелательных беременностей и в последующем — искусственных абортов.

Показания. ЭК следует рекомендовать как чрезвычайную меру предохранения от нежелательной беременности женщинам, подвергшимся изнасилованию; при наличии сомнений в целостности использованного презерватива; в тех ситуациях, когда при половом контакте смещается диафрагма; при экспульсии ВМС; пропуске приема пероральных контрацептивов или в тех случаях, когда планируемые методы контрацепции по каким-то причинам не могут быть использованы. В назначении посткоитальной контрацепции нуждаются также пациентки, редко живущие половой жизнью, и молодые женщины, у которых может возникнуть нежелательная беременность после полового контакта без применения контрацептивных средств.

Известно, что вероятность зачатия неодинакова в течение менструального цикла. Так, Barret (1989) подсчитано, что риск наступления беременности после полового контакта без предохранения в среднем составляет 20% в течение всех дней менструального цикла и повышается до 30% и более в периовуляторный период. Известно, что жизнеспособность сперматозоидов в половом тракте женщины сохраняется от 3 до 7 суток, а неоплодотворенной яйцеклетки — 12—24 ч. В этой связи, согласно мнению большинства исследователей, назначать ЭК целесообразно в первые 24—72 ч после полового контакта.

Наиболее эффективны **2 метода ЭК**: использование гормональных ЛС и введение внутриматочного контрацептива.

Гормональная экстренная контрацепция. Механизм действия гормональной ЭК, по данным различных авторов, заключается в нарушении менструальной функции, подавлении или отдалении процесса овуляции, нарушении процесса оплодотворения, транспорта оплодотворенной яйцеклетки и ее имплантации. Несмотря на то что мнения о механизме действия гор-

мональной ЭК противоречивы, большинство авторов считают, что основное влияние она оказывает на эндометрий, нарушая процесс имплантации эмбриона.

Для ЭК используют в основном КПК и чистые прогестагены. Другие гормональные средства, такие как антигонадотропины, антипрогестины, также эффективны, но менее распространены.

ЭК **чистыми эстрогенами** признана высокоэффективным методом, однако при его использовании отмечена довольно высокая частота побочных реакций в виде тошноты и рвоты, не исключены осложнения, связанные с гиперкоагуляцией. Кроме того, большинство исследователей считают, что при неэффективности метода возникшая беременность должна быть прервана ввиду того, что эстрогены могут оказывать тератогенное влияние на плод.

КПК являются наиболее распространенными средствами ЭК. Данный метод называют **методом Альберта Юзпе** — по имени канадского врача, который впервые его применил и начал широко пропагандировать. Одним из преимуществ этого метода является то, что с целью ЭК можно использовать практически любое имеющееся в продаже комбинированное гормональное ЛС, при этом число таблеток будет варьировать в зависимости от их состава и дозировки:

Этинилэстрадиол/левоноргестрел 50 мкг/0,25 мг
+
Этинилэстрадиол/левоноргестрел 50 мкг/0,25 мг, затем перерыв 12 ч
+
Этинилэстрадиол/левоноргестрел 50 мкг/0,25 мг
+
Этинилэстрадиол/левоноргестрел 50 мкг/0,25 мг.

Эффективность метода Юзпе изучалась разными авторами. По данным A. Yuzpe и соавт., она составляет 96—98%, по данным M. Greinin — 98%. Эффективность метода Юзпе зависит от длительности интервала между половым актом и применением ЭК (чем меньше интервал, тем выше эффективность), а также от дня менструального цикла, в который произошел половой акт. Анализ данных литературы показал, что эффективность данного метода снижается, если незащищенный половой акт произошел непосредственно перед овуляцией.

Отмечаются побочные эффекты в виде тошноты, рвоты, головокружения, болезненность молочных желез.

Противопоказания к применению данного метода определяются в основном наличием эстрогенного компонента в таблетках: тромбоэмболии в анамнезе, тяжелые заболевания печени, рак молочной железы и эндометрия. Кроме того, нежелательно его использование женщинами старше 35 лет, молодым много курящим (более 15 сигарет в день), а также женщинам, подвергшимся сексуальному насилию, на фоне которого часто развиваются осложнения.

Из **чистых прогестагенов** с целью ЭК наиболее чаще используются производные тестостерона. Их способность в больших дозах блокировать овуляцию и предотвращать наступление беременности известна давно. Из этой группы в нашей стране распространение получило ЛС, содержащее в одной таблетке 0,75 мг левоноргестрела, которое рекомендуется применять не позднее 72 ч после полового акта:

Левоноргестрел внутрь 0,75 мг, затем перерыв 12 ч и повторный прием ЛС в той же дозе.

В 1998 г. закончилось рандомизированное контролируемое исследование левоноргестрела в сравнении с методом Юзпе для ЭК (ВОЗ, 1998), которое показало, что эффективность левоноргестрела выше, а переносимость лучше.

Принимая во внимание, что гестагены вызывают незначительное угнетение ЦНС, их особенно целесообразно назначать в качестве ЭК женщинам, подвергшимся изнасилованию.

Даназол представляет собой соединение, обладающее способностью подавлять продукцию гонадотропинов гипофизом, в результате чего происходят торможение овуляции и атрофия эндометрия. С целью ЭК даназол рекомендуется принимать в течение 72 ч после незащищенного полового акта.

Даназол внутрь 600 мг, затем перерыв 12 ч и повторный прием ЛС в той же дозе.

В литературе пока еще мало данных (в основном это результаты сравнительных исследований даназола с другими методами гормональной ЭК) о даназоле. Сравнивая частоту побочных эффектов даназола и метода Юзпе, S. Rowlands и соавт. (1989), выяснилось, что тошнота наблюдается при применении даназола в 6 раз реже, масталгия — в 5 раз реже. Случаев рвоты при использовании даназола не отмечено. Кроме того, даназол могут применять пациентки с противопоказаниями к применению КПК. Вместе с тем необходим анализ его применения у большого числа женщин, чтобы выводы были более достоверными.

Мифепристон — это синтетический антагонист прогестерона, производное норэтистерона. Мифепристон известен как средство для производства медицинского аборта на ранних сроках. Мифепристон также можно использовать с целью ЭК, особенно в тех случаях, когда женщине противопоказаны другие гормональные методы контрацепции:

Мифепристон внутрь 600 мг 1 р/сут, однократно ***или***
Мифепристон внутрь 200 мг 1 р/сут с 23-го по 27-й день м.ц.

Наиболее частыми побочными эффектами мифепристона являются следующие: тошнота (50%), рвота (20%), головная боль, напряжение в молочных железах, боли в животе. Отдаленные побочные реакции после применения гормональной ЭК чаще всего проявляются в виде нарушения менструального цикла, ввиду чего при ее назначении следует рекомендовать после очередной менструации применять гормональную контрацепцию в постоянном общепринятом режиме, что способствует нормализации менструального цикла.

Введение **ВМС** может быть произведено в течение 5—7 дней после незащищенного полового акта. Имеются данные о том, что эффективность данного метода выше, чем при использовании метода Юзпе. При назначении внутриматочной контрацепции в качестве ЭК следует учитывать индивидуальные особенности женщины, противопоказания к введению ВМС и желание пациентки в дальнейшем длительно использовать именно этот метод. Учитывая риск развития воспалительных заболеваний матки и придатков в течение первых 10—14 дней после введения ВМС, его нецелесообразно применять в качестве ЭК молодым нерожавшим пациенткам при наличии большого числа половых партнеров, при случайных половых связях. В некоторых ситуациях, например женщинам с воспалительными заболеваниями половых органов в анамнезе, целесообразно использовать средства профилактики осложнений начиная с 1-го дня введения ВМС:

Доксициклин внутрь 0,1 г 2 р/сут, 5 сут.

Важно то, что ВМС можно применять и тем женщинам, которые обратились к врачу позже 72 ч после незащищенного полового акта, когда гормональный метод использовать уже поздно.

Абсолютные противопоказания к применению внутриматочной ЭК такие же, как и при внутриматочной контрацепции (беременность, заболевания, передающиеся половым путем, или воспалительные заболевания органов малого таза в настоящем или в последние 3 месяца перед введением ВМС, предшествующий септический аборт или сепсис после родов, кровотечения из половых путей неясной этиологии, рак шейки матки).

Таким образом, эффективность, отсутствие гормонально зависимых побочных явлений, возможность применения позже 72 ч после незащищенного полового акта и дальнейшего длительного использования делают этот метод ЭК перспективным, особенно в тех случаях, когда гормональный метод ЭК использовать уже поздно.

В заключение следует подчеркнуть, что ЭК — это разовая контрацепция. До сих пор не существует методов ЭК, эффективность и безопасность длительного и постоянного применения которых позволили бы рекомендовать их для использования в течение многих менструальных циклов. Однако в определенных ситуациях ЭК является единственной возможностью предотвращения нежелательной беременности.

Внутриматочная контрацепция

Указатель описаний ЛС

Внутриматочная контрацепция является одним из наиболее распространенных методов предохранения от беременности. Суть метода состоит в том, что ВМС вводят в полость матки для предупреждения нежелательной беременности. В последние годы появилось новое ВМС, выделяющее левоноргестрел в полость матки. Эта внутриматочная система объединила в себе преимущества внутриматочной и гормональной контрацепции.

Все ВМС подразделяются на 2 типа:

- нейтральные (немедикаментозные);
- медикаментозные, содержащие медь и гестагены.

Механизм действия

ВМС нарушает имплантацию оплодотворенной яйцеклетки, что связано с ускоренной перистальтикой маточных труб и обусловленной этим неполноценностью яйцеклетки или с отсутствием в эндометрии благоприятных для имплантации условий; медь оказывает бактерицидное и спермицидное действие; левоноргестрел, поступающий непосредственно в полость матки, оказывает прямое локальное воздействие на эндометрий, предотвращая пролиферативные изменения в нем и снижая тем самым его имплантационную функцию, а также увеличивает вязкость цервикальной слизи, препятствуя проникновению сперматозоидов в полость матки.

Показания

ВМС является оптимальным методом контрацепции для рожавших женщин, имеющих 1 полового партнера.

Противопоказания

- **Абсолютные:**
  - — беременность;
  - — острые и подострые воспалительные процессы в наружных и внутренних половых органах;
  - — отсутствие в анамнезе родов;
  - — подростковый возраст.
- **Относительные:**
  - — аномалии развития половой системы;
  - — фибромиома матки;
  - — эндометриоз;

— инфантильная матка (длина полости матки менее 6 см);
— деформация шейки матки;
— эрозия шейки матки;
— подозрение на гиперпластический процесс эндометрия;
— нарушение менструального цикла;
— рецидивирующие воспалительные процессы матки и ее придатков;
— заболевания крови (в т.ч. анемия);
— экстрагенитальные заболевания (подострый эндокардит, сахарный диабет, хронические экстрагенитальные заболевания с частыми обострениями);
— аллергия на медь;
— внематочная беременность в анамнезе;
— наличие более 1 полового партнера;
— частые половые контакты (более 5 раз в неделю);
— стеноз канала шейки матки.

Обследование до введения ВМС

- Тщательный анализ анамнеза женщины для исключения возможных противопоказаний к использованию ВМС.
- Гинекологическое обследование для определения положения и размеров матки.
- Бактериоскопическое исследование отделяемого из влагалища, цервикального канала и уретры.
- Клинические анализы крови и мочи.
- Анализ крови для выявления антител к ВИЧ, антигена вируса гепатита В и реакция Вассермана.
- УЗИ органов малого таза для определения размеров полости матки и исключения возможных гинекологических заболеваний.

Время и методика введения ВМС

Введение ВМС производится:
- на 4—8-й день менструального цикла;
- после кесарева сечения или в послеродовом периоде (в течение 48 ч после родов);
- сразу или в течение 4 дней после искусственного или самопроизвольного аборта;
- ВМС вводит врач с соблюдением правил асептики в положении женщины на гинекологическом кресле. Обнажив шейку матки с помощью влагалищных зеркал, определяют длину полости матки маточным зондом. С помощью специального шприца — проводника ВМС вводят через канал шейки матки до дна полости. Выводные нити контрацептива, свисающие из канала шейки матки, обрезают на расстоянии 2—3 см от наружного зева шейки матки. В течение 7—10 дней после введения ВМС половая жизнь запрещена.

ВМС рекомендуют использовать не более 5 лет. По истечении этого срока ВМС необходимо удалить или заменить на новое.

Осложнения и побочные реакции при введении ВМС

- Нарушения менструального цикла:
  — гиперполименорея (с целью коррекции показан прием ингибиторов синтеза простагландинов в течение первых трех менструаций);
  — ациклические маточные кровотечения (после исключения других патологических процессов показан прием кровоостанавливающих средств или КПК в течение 1—3 циклов).
- Перфорация дна матки.
- Инфицирование (показано удаление ВМС, антибиотикотерапия).
- Экспульсия ВМС.
- Внематочная беременность.
- Боль (причинами могут быть экспульсия ВМС, воспалительные процессы, самопроизвольный аборт, повышенная секреция простагландинов, эктопическая беременность).

Показания к удалению ВМС

- Желание женщины вообще прекратить контрацепцию.
- Кровотечения или боль, не поддающиеся медикаментозной терапии.
- Частичная экспульсия ВМС.
- Беременность.
- Воспалительный процесс.

- Истечение срока годности контрацептива.
- Прошествие года после наступления менопаузы.

Методика извлечения ВМС

При извлечении обычным методом ВМС рекомендуется удалить во время менструации с соблюдением правил асептики и антисептики.

Предварительно производят бимануальное исследование.

Шейку матки обнажают в зеркалах, затем ее и влагалище обрабатывают антисептиком. Нити ВМС захватывают корнцангом или пинцетом и, медленно потягивая, извлекают.

Спермициды

Указатель описаний ЛС

Спермициды — это химические агенты, инактивирующие сперму во влагалище и препятствующие ее проникновению в матку. Спермициды не оказывают системное действие на организм, ими можно пользоваться женщинам любого возраста, в период лактации, после родов и после аборта.

Современные спермициды состоят из **2 компонентов**: химического вещества, инактивирующего сперматозоиды, и основы, ответственной за распространение спермицидов во влагалище.

В России наиболее широко используется бензалкония хлорид.

В качестве активного компонента кроме бензалкония хлорида используются также ноноксинол, оксихинолин.

В России зарегистрированы следующие лекарственные формы спермицидов:

- вагинальные суппозитории;
- вагинальные таблетки;
- вагинальный крем;
- вагинальные тампоны;
- вагинальные капсулы.

Спермициды на основе бензалкония хлорида обладают выраженным спермицидным и антисептическим действием, не травмируют слизистую и не изменяют нормальную микрофлору влагалища. Бензалкония хлорид не всасывается через слизистую влагалища, не проникает в кровь и грудное молоко, поэтому может применяться после родов и в период грудного вскармливания. Он не оказывает влияние на течение беременности.

Лекарственные формы спермицидов на основе бензалкония хлорида отличаются временем начала действия, продолжительностью контрацептивного эффекта, наличием люмбрикантного (увлажняющего) эффекта.

Вагинальные таблетки необходимо смачивать перед употреблением, они начинают действовать через 10 мин после введения, сохраняют контрацептивные свойства в течение 3 ч. Они не обладают люмбрикантным действием, поэтому в основном показаны при избыточной влагалищной секреции.

Вагинальные суппозитории и капсулы начинают действовать через 10 мин после введения, продолжительность их действия 4 ч. Обе формы обладают умеренным увлажняющим действием и могут применяться как при недостаточной, так и при нормальной влагалищной секреции.

Вагинальный крем применяется как отдельно, так и вместе с диафрагмой или цервикальным колпачком.

Контрацептивное действие начинается сразу после введения крема. При сочетании с механическим средством эффект повышается и продолжается до 6—10 ч. Крем обладает выраженными любрикантными свойствами, поэтому обычно его рекомендуют при недостаточной влагалищной секреции.

Следует помнить, что перед каждым последующим половым актом необходимо вводить новую таблетку, суппозиторий, капсулу или дозу крема.

Вагинальный тампон также обладает механическими и химическими контрацептивными свойствами. Действие препарата начинается сразу после введения и продолжается в течение 24 ч, в этот период не требуется менять тампон даже при повторных половых актах.

Спермициды на основе ноноксинола выпускаются в виде вагинальных суппозиториев. Свеча вводится перед каждым половым актом, ее действие начинается через 10 мин и продолжается 2 ч, но если в течение 1 ч не произошла эякуляция, рекомендуют введение нового суппозитория.

Преимущества

- Снижают риск инфекций, передаваемых половым путем.
- Не оказывают системное действие на организм женщины.
- Могут использоваться в течение продолжительного времени.
- Могут сочетаться с другими барьерными методами контрацепции (колпачки, диафрагмы, презервативы).
- Некоторые формы могут быть использованы в качестве любриканта.

Недостатки

- При использовании суппозиториев, таблеток, капсул необходимо соблюдать 5—10-минутный интервал перед каждым половым актом.
- При использовании спермицидов на основе ноноксинола не рекомендуется производить орошение влагалища ранее чем через 6 ч после полового акта, а при применении бензалкония хлорида — ранее чем через 2 ч после полового акта.

Ограничения к использованию

- Анатомические особенности, затрудняющие введение средства (стеноз, стриктуры влагалища и др.).
- Острые воспалительные заболевания наружных половых органов.
- Повышенная чувствительность к компонентам ЛС.

Побочные действия

- Раздражение слизистых оболочек.
- Аллергические реакции.

Литература

1. *Асецкая И.Л., Белоусов Ю.Б. Гормональные контрацептивы. М., 1997.*
2. *Гормональная контрацепция. Под ред. В.Н. Прилепской. М.: Медпресс, 1998.*
3. *Прилепская В.Н., Яглов В.В. Барьерные методы контрацепции. Акуш. гин., 1999; 1: 12—14.*
4. *Стрижаков А.Н. и др. Современные методы контрацепции. М., 1996.*
5. *Ho P.C., Kwan M.S. A prospective randomized comparison of levonorgestrel wits the Yuspe regimen in post-coital contraception. Hum. Reprod. 1993; 8: 389—392.*
6. *Rabe T., et al. Eur. J. Contraception and Reproductive Health Care 1997; 2: 2—20.*
7. *Roody R., et al. A dosing study of nonxynol-9 and genital irritation. Int. J. STDs/AIDS 1992; 4: 165—170.*
8. *Senanayake P., Potts M. An Atlas of Contraception. New York, London 1995; 77—82.*
9. *Stone K., et al. Primary prevention of sexually transmitted diseases. JAMA 1986; 255 (13): 1763—1766.*
10. *Yuspe A.A., Thurlow H.J., Ramzy I., Leyshon J.I. Postcoital contraception — a pilot stady. J. Reprod. Med. 1974; 13: 53—58.*



Профилактика осложнений после аборта

В последнее время все больше внимания уделяется репродуктивному здоровью женщины. Что подразумевается под репродуктивным здоровьем?

- Нормальная менструальная функция.
- Нормальная детородная функция.
- Гармония психосексуальных отношений.
- Отсутствие функционально-морфологических отклонений.

Учитывая тот факт, что на сегодняшний день медицина стала более агрессивной, что возрос процент внутриматочных вмешательств, достичь этот уровень репродуктивного баланса становится все более трудно.

Первой и основной проблемой на данном этапе остается проблема аборта. Прерывание беременности, или искусственный аборт, продолжает занимать неоправданно большое место в структуре методов регуляции рождаемости, а частота абортов в России остается достаточно высокой в мире. Несмотря на то что за последние 10 лет в России число абортов сократилось почти вдвое, абортами по-прежнему заканчивается большая часть беременностей в России. Из 4000 000 беременностей, наступающих ежегодно, родами заканчиваются только 33,6%. Весь остальной репродуктивный потенциал расходуется совершенно неэффективно. В России неудавшиеся беременности составляют: внематочные беременности — 1,2%, аборты в сроке 22—27 недель — 0,9%, аборты — 64,3%. То есть из 10 беременностей более 6 прерываются абортами. В странах Западной Европы показатель выше 25 абортов на 100 родов уже считается высоким, тогда как в России этот показатель составляет 126,4 на 100 родов за 2003 год.

Соответственно и осложнения после аборта остаются нашей глобальной проблемой. В структуре послеабортных осложнений 16,8% составляют воспалительные процессы. А у 52,3% женщин появляется нейроэндокринный синдром, включающий нарушение генеративной и менструальной функции в сочетании с вегетативно-обменными нарушениями, ведущим среди которых является прогрессирующее нарастание массы тела. Именно эти осложнения и являются преморбидным фоном для дальнейшего развития эндометриоза.

В структуре материнской смертности 26% смертей приходятся на послеабортные осложнения. Поэтому если мы смогли бы избавиться от этих 26%, то у нас показатели материнской смертности были бы как в некоторых странах Европы.

Все внутриматочные вмешательства (особенно аборт) — это стресс для женщины. На фоне абортного стресса имеет место гонадотропная дисфункция с повышенной выработкой ФСГ, АКТГ, снижением секреции ЛГ, отмечается гиперэстрогения, дефицит прогестерона, гиперкортицизм и клеточный иммунодефицит вследствие гиперкортицизма. Стресс рассматривается как иммуносупрессор. Иммунная система блокируется на базе стресса. Установлена прямая зависимость между степенью стрессового воздействия и степенью нарушений иммунного гомеостаза, в первую очередь клеточного звена и неспецифических факторов защиты. По данным I.J. Elenkov, стресс подавляет клеточный иммунитет и усиливает гуморальный иммунитет. Это было доказано различными эффектами гормонов стресса (глюкокортикоидов и катехоламинов) на T helper 1 (Th1)/Th2 клетки и продукцию цитокинов тип 1/тип 2. Кроме того, острый стресс может инициировать воспалительные реакции в некоторых тканях через нейронную активацию периферической цепи кортикотропин-рилизинг гормон — тучная клетка — гистамин, а также повлиять на течение инфекцион-

ных, аутоиммунных и воспалительных процессов. Эти механизмы и объясняют высокий процент воспалительных процессов в послеабортном периоде.

Каждый стресс вначале вызывает возбуждение гипоталамических структур. Это состояние предболезни. Затем фаза возбуждения сменяется фазой разрушения, т.е. функциональные изменения, которые предстают на фоне стресса, заканчиваются тяжелым разрушением структур гипоталамуса. И далеко не всегда имеет место обратное развитие. Динамика данного процесса во многом зависит от наличия или отсутствия преморбидного фона. После прерывания беременности у здоровых женщин постепенно происходит нормализация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковых взаимоотношений, восстанавливаются гонадотропная функция гипофиза и овуляторные циклы в яичниках. А у женщин с неблагоприятным преморбидным фоном восстановление гипофизотропных функций гипоталамуса и нормализации метаболических сдвигов не происходит и развивается клиническая картина нейроэндокринного синдрома. Для нейроэндокринного синдрома характерны повышение выделения АКТГ и вследствие этого увеличение содержания кортизола; повышение выделения пролактина и уровня Т в крови; незначительное снижение уровня Э2 и выраженное уменьшение прогестерона (отсутствие овуляции). У них нарушен углеводный обмен: характерна гипергликемия — от четко выраженной тенденции до значительного снижения толерантности к глюкозе. Нарушен также и липидный обмен: увеличена концентрация в крови ЛПНП, ЛПОНП, холестерина, триглицеридов и повышен коэффициент атерогенности (Серов В.Н. и др., 1985).

Основными клиническими симптомами нейроэндокринного синдрома являются ожирение (массо-ростовой индекс обычно выше 30), ановуляторная гипофункция яичников, умеренный гипертрихоз, тенденция к гипертензии, гипергликемия. Характерны симптомы гипоталамических (диэнцефальных) нарушений: головная боль, быстрая утомляемость, головокружение, полиурия, полидипсия, полифагия, гипертермия. Менструальная функция нарушается по гипоменструальному типу. У 15—20% женщин наблюдаются ациклические маточные кровотечения, которые редко бывают обильными. В основе нарушения менструального цикла лежит нарушение гипоталамической регуляции выброса ЛГ и ФСГ гипофизом, что приводит к нарушению фолликулогенеза, созревания яйцеклетки и овуляции. Несмотря на олигоменорею, в эндометрии женщин с нейроэндокринным синдромом часто обнаруживаются пролиферативные процессы.

В основе ожирения определенную роль играет изменение пищевого поведения, центры которого находятся в вентромедиальных и латеральных ядрах гипоталамуса. А также важным фактором развития гипоталамического ожирения является гиперинсулинемия.

Каждый стресс вызывает возбуждение в гипоталамусе и активирует антистрессовые факторы.

Какие антистрессовые факторы существуют?

Во-первых, яичники меняют свою структуру. Яичники становятся как при гипертекозе. Они увеличены, с гладкой поверхностью, утолщенной белесоватой капсулой, через которую просвечивают множественные мелкие кисточки диаметром 2—4 мм. Яичник становится полностью интерстициальной железой. Яичник становится больше, потому что он пытается затормозить гипоталамус, он пытается вернуть систему в равновесие. Все это нам свидетельствует о том, что постепенно формируются вторичные поликистозные яичники.

Во-вторых, обязательно резко активизируется надпочечник, выделяя большое количество глюкокортикоидов. В результате наступает иммуносупрессия, потому что повышенное выделение глюкокортикоидов действуют как иммуносупрессоры эндогенного характера.

Для того чтобы эти ситуации предотвратить, целесообразно использовать эстро-

ген-гестагенные препараты. Эти препараты во время стресса выполняют функцию гипоталамических блокаторов. Они блокируют фазу возбуждения, тем самым прерывая эту сложную цепь. Если полная блокада не достигнута, то эстроген-гестагенные препараты нормализуют взаимоотношения между «возбужденным» гипоталамусом и «напрягающимися» яичниками, и эта фаза возбуждения протекает без последствий. Этим мы сможем добиться профилактики тех грозных послеабортных осложнений, включая и развитие эндометриоза, а также снизить процент материнской смертности.

Учитывая тот факт, что заболевание имеет фазность (сначала функциональная, затем анатомическая фаза), надо знать, что начинать применение эстроген-гестагенных препаратов нужно сразу после аборта, в период возможной функциональной фазы, предотвращая наступление анатомической фазы.

С этой целью мы решили исследовать возможность низкодозированного комбинированного орального контрацептива **Регулон** (Gedeon Richter) в ингибировании гипоталамического стресса и предотвращении развития эндометриоза у женщин после аборта. В исследовании было включено 58 женщин в возрасте от 18 до 40 лет, которым сразу после проведения аборта был назначен низкодозированный комбинированный оральный контрацептив Регулон (Gedeon Richter). Контрольную группу составили 45 женщин, которым после аборта Регулон не назначался. Длительность наблюдения составила 5—6 месяцев.

Используемые методики: определение индекса массы тела; измерение артериального давления; определение липидного спектра; показатели гемостаза; определение толерантности к глюкозе; определение АКТГ, пролактина, кортизола, тестостерона в крови; УЗИ органов малого таза.

В основной группе, используя вышеупомянутые методики, сразу после аборта, через 3 месяца и 6 месяцев не отмечалось существенных колебаний данных всех параметров. Выраженные изменения (характерные для нейроэндокринного синдрома) были обнаружены в контрольной группе.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что низкодозированный комбинированный оральный контрацептив Регулон является эффективным средством для ингибирования гипоталамического стресса и предотвращения эндометриоза у женщин после аборта.

Таким образом, получив положительные результаты исследования, мы можем рекомендовать назначение низкодозированного комбинированного орального контрацептива Регулон (Gedeon Richter) на период 4—6 месяцев женщинам до 40 лет после аборта, не имеющим противопоказаний к гормональной контрацепции, с целью ингибирования гипоталамического стресса и профилактики послеабортных осложнений (в т.ч. эндометриоза) и контрацепции в послеабортном периоде.

Литература

1. *Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. СПб., 1995; с. 223.*
2. *Ткаченко Л.В., Раевский А.Г. Основные пути профилактики абортов и их осложнений. Гинекология, 2004; 3: 151—153.*
3. *Baird D.T., Glasier A.F. Hormonal contraception. N. Eng. J. Med. 1993; 328: 1543—1459.*
4. *Newton J.R. Classification and comparison at per oral contraceptives containing new generation progestins. Human Reproduction Update 1995; 1 (3): 231—263.*

Б. Применение витаминов во время беременности

Указатель описаний ЛС

Витамины представляют собой группу биологически активных веществ с низкой молекулярной массой, которые участвуют в обеспечении процессов жизнедеятельности организма и необходимы в малых количествах (от нескольких мкг до десятков мг).

По химическому строению и физико-химическим свойствам все витамины подразделяют на 2 группы:

- **водорастворимые:**
  — витамин B_1 (тиамин);
  — витамин B_2 (рибофлавин);
  — витамин PP (никотиновая кислота, никотинамид, витамин B_3);
  — пантотеновая кислота (витамин B_5);
  — витамин B_6 (пиридоксин);
  — витамин B_{12} (цианокобаламин);
  — фолиевая кислота (витамин B_C, B_9);
  — биотин (витамин H);
  — витамин C (аскорбиновая кислота);
  — витамин P (биофлавоноиды);
- **жирорастворимые:**
  — витамин A (ретинол);
  — витамин D (кальциферол);
  — витамин E (токоферол);
  — витамин K (K_1 — филлохинон, K_2 — менахинон, K_3 — викасол).

Витамины являются коферментами различных ферментов, участвуют в регуляции углеводного, белкового, жирового и минерального обменов, обеспечивают большинство биохимических процессов, протекающих в организме. Функциями витаминов являются участие в клеточном метаболизме и обеспечение питания тканей, поддержание клеточной структуры, трансформации энергии, нормальной работоспособности всех органов и тканей, поддержание функционирования таких жизненно важных функций, как рост, развитие и регенерация тканей, репродукция, иммунологическая реактивность организма.

Витамин А:

- участвует в окислительно-восстановительных процессах, регуляции синтеза белков, способствует нормальному обмену веществ, функции клеточных и субклеточных мембран;
- усиливает пластические процессы, оказывает стимулирующее влияние на рост и дифференцировку эпителиальной ткани, способствует формированию

костного скелета, обеспечивает рост плода во время беременности;
- нормализует функционирование иммунной системы;
- имеет большое значение для фоторецепции, обеспечивает нормальную деятельность зрительного анализатора, участвует в синтезе зрительного пигмента сетчатки и восприятии глазом света.

Витамин D:
- стимулирует всасывание из кишечника кальция, фосфатов и магния;
- активирует синтез белковой стромы костей, способствует отложению кальция в костной ткани и дентине, препятствует резорбции костной ткани;
- способствует выведению свинца из организма.

Витамин K:
- стимулирует синтез в печени протромбина, проконвертина и ряда других факторов свертывания крови;
- влияет на синтез АТФ, креатинфосфата, активирует дыхание и энергетическую активность клеток организма.

Витамин E:
- активный антиоксидант, тормозит окисление ненасыщенных жирных кислот;
- защищает организм от гипоксии, влияет на клеточное дыхание;
- поддерживает нормальную структуру мембран клеток;
- участвует в биосинтезе гема и белков, пролиферации клеток, образовании гонадотропинов, развитии плаценты;
- повышает биологическую активность витамина А.

Витамин B_1:
- участвует в окислительном декарбоксилировании кетокислот, углеводном обмене и связанных с ним энергетическом, жировом, белковом, водно-солевом обменах;
- необходим для синтеза ацетилхолина, оказывает регулирующее воздействие на питание и деятельность нервной системы.

Витамин B_2:
- участвует в тканевом дыхании, окислительном фосфорилировании, синтезе АТФ;
- влияет на белковый, углеводный, жировой и порфириновый обмен;
- регулирует функции нервной системы, печени, кроветворения;
- усиливает процессы регенерации.

Витамин B_6:
- участвует в процессах декарбоксилирования, переаминирования, дезаминирования аминокислот, синтезе белка, ферментов, гемоглобина, обмене гистамина, серотонина, катехоламинов, глутаминовой кислоты, ГАМК, регулирует деятельность ЦНС;
- способствует превращению фолиевой кислоты в ее активную форму, стимулирует гемопоэз, улучшает использование ненасыщенных жирных кислот;
- снижает уровень холестерина и липидов в крови, улучшает сократимость миокарда, функции ЦНС.

Витамин B_{12}:
- является наиболее активным противоанемическим средством;
- участвует в обмене белков и нуклеиновых кислот, синтезе лабильных метильных групп, в образовании холина, метионина, нуклеиновых кислот, ацетилхолина, миелина;
- активирует пластические процессы, влияет на функцию печени и нервной системы.

Витамин C:
- принимает активное участие в окислительно-восстановительных реакциях организма, в тканевом дыхании, стимулирует окислительное фосфорилирование в печени;
- способствует переходу фолиевой кислоты в ее активную форму, которая необходима для гемопоэза;
- улучшает всасывание железа;
- участвует в синтезе стероидных гормонов, оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие;
- необходим для синтеза дентина зубов, оссеина костей, образования проколлагена и перехода его в коллаген;
- способствует нормальному процессу регенерации и заживления ран и язв;
- повышает устойчивость организма к стрессу, инфекции и холоду, способствует выработке организмом антител

и стимулирует фагоцитарную активность лейкоцитов.

Витамин PP:

- входит в состав коферментных групп дегидрогеназ, принимающих участие в окислительно-восстановительных обменных процессах в организме;
- принимает участие в регуляции углеводного, белкового и липидного обменов;
- снижает содержание холестерина в крови у больных атеросклерозом;
- влияет на функцию головного мозга, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем;
- увеличивает освобождение из тканей гистамина и брадикинина;
- вызывает расширение артериол и капилляров, особенно верхней половины туловища, усиливает коллатеральное кровообращение по сосудам почек, сердца, головного мозга.

Пантотеновая кислота:

- входит в состав коэнзима А, играет важную роль в процессах окисления и ацетилирования;
- необходима для обмена жиров, углеводов, аминокислот, синтеза жизненно важных жирных кислот, аминокислот, холестерина, гистамина, ацетилхолина, гемоглобина и некоторых гормонов.

Фолиевая кислота:

- участвует в синтезе макроэргических соединений, пуриновых и пиримидиновых оснований, метионина;
- участвует в обмене серина, глицина, глутаминовой кислоты, холина;
- участвует в метаболизме нуклеиновых кислот и белков, в процессе клеточного деления;
- является важным антианемическим фактором, необходима для нормального кроветворения.

Витамины необходимы организму человека в относительно небольшом количестве. Они поступают в организм в основном с пищей. Некоторые витамины (группы B и K) частично синтезируются микрофлорой толстой кишки или могут образовываться в организме человека в процессе обмена из близких по химическому составу органических веществ (витамин A — из каротина, витамин D — из стеринов в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей, витамин PP — из триптофана). Однако следует подчеркнуть, что эндогенный синтез витаминов незначителен и не может покрыть всей потребности в них. Жирорастворимые витамины в определенной степени могут депонироваться в тканях организма. Водорастворимые витамины (за исключением витамина B_{12}) этим свойством не обладают, они должны поступать в организм систематически, и их недостаток быстрее приводит к гиповитаминозу.

Недостаток того или иного витамина организм сначала компенсирует благодаря имеющимся резервам, а после их истощения развиваются специфические патологические состояния — гипо- и авитаминоз.

Причины гиповитаминозов можно разделить на несколько групп:

- недостаточное поступление витаминов с пищей:
  - — низкий уровень жизни населения;
  - — искусственное вскармливание с первых дней жизни (у грудных детей);
  - — сниженное содержание витаминов в молоке матери (у грудных детей);
  - — несбалансированная диета с преобладанием углеводов, дефицитом или избытком белков (у детей младшего возраста);
  - — длительное недостаточное питание (при анорексии, тошноте, рвоте или болях, связанных с приемом пищи, ограничение диеты с лечебными целями);
- нарушение всасывания витаминов (ахилия, заболевания ЖКТ, сопровождающиеся стеатореей (нарушение всасывания жирорастворимых витаминов), длительной диареей (нарушение всасывания водорастворимых витаминов), злоупотребление слабительными средствами, глистные инвазии);
- повышение расхода витаминов при таких физиологических или патологических состояниях, как интенсивный рост, беременность, лактация, заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, лихорадка, тяжелая физическая или нервно-психическая нагрузка,

стрессы, инфекции, интоксикации, период реконвалесценции, курение, алкоголизм;

- нарушение транспорта витаминов (при снижении количества белка);
- нарушения метаболизма витаминов (генетические нарушения ферментных систем, их возрастная неполноценность, дефекты вследствие заболеваний печени, почек);
- взаимодействие с другими ЛС, нарушающими метаболизм витаминов (пероральные контрацептивы нарушают метаболизм пиридоксина; метотрексат, алкоголь, триметоприм нарушают метаболизм фолатов; противосудорожные ЛС — витаминов D).

Источники поступления витаминов в организм и признаки гиповитаминоза перечислены в **таблице Б.1**.

Наиболее часто гиповитаминозные состояния обусловлены именно недостаточным поступлением витаминов в организм человека по той или иной причине. Часть витаминов разрушается при кулинарной обработке пищи. Термическая обработка почти полностью разрушает витамин C, наполовину — витамин E и витамины группы B. Хранение на свету приводит к окислению витаминов A и E, контакт с кислородом неприемлем для витамина B_6. Замораживание продуктов также снижает концентрацию витаминов в пище. Так, при хранении продуктов в холодильнике более 3 суток теряется 30% витамина C, при комнатной температуре этот показатель составляет около 50%. Во многих продуктах витамины находятся в связанном состоянии. Не менее важную роль играет малое разнообразие рациона, содер-

Таблица Б.1. Источники поступления витаминов в организм и признаки гиповитаминоза

Витамины	Источники витаминов	Признаки гиповитаминоза
Витамин A	Содержится в продуктах животного происхождения (рыбьем жире, печени, сливочном масле, молочных продуктах и т.д.). Во многих продуктах содержится β-каротин — предшественник (провитамин) витамина A, превращающийся в организме человека в витамин A	Поражение эпителия кожи и слизистых оболочек Гиперкератоз Сухость стенок влагалища Ороговение эндометрия препятствует имплантации оплодотворенной яйцеклетки Ороговевшие клетки в желче- и мочевыводящих путях способствуют образованию в них камней Гемералопия (куриная слепота) Нарушается нормальный рост костей в длину Уменьшается синтез антител, фагоцитоз Снижается иммунитет
Витамин D	Витамин D_2 поступает в организм в небольшом количестве с продуктами питания (жиром печени тунца, трески, палтуса, лосося, молоком, желтком яиц, сливочным маслом), а витамин D_3 образуется в коже человека под воздействием солнечных лучей	Нарушение процессов минерализации костной и хрящевой ткани Развитие рахита у детей и остеомаляции у взрослых
Витамин K	Содержится в шпинате, капусте, тыкве, печени; интенсивно синтезируется микроорганизмами толстой кишки	Снижение активности протромбина в крови Повышение кровоточивости Развитие геморрагического диатеза При его недостатке у рожениц возможны обильные кровотечения, а у новорожденных — развитие геморрагической болезни Особенно важен в конце беременности

Таблица Б.1 (продолжение)

Витамины	Источники витаминов	Признаки гиповитаминоза
Витамин E	Поступает в организм с продуктами, особенно растительными маслами, горохом, фасолью	Дегенеративные изменения в скелетных мышцах, миокарде Гипотрофия Нарушения походки Парез глазодвигательных мышц Повышение проницаемости и ломкости капилляров Перерождение семенных канальцев, яичек Нарушение сперматогенеза и овогенеза, развития плаценты Увеличение числа самопроизвольных абортов
Витамин B_1	Синтезируется зелеными растениями и микроорганизмами, содержится в дрожжах, хлебе грубого помола, свинине, картофеле и других продуктах растительного и животного происхождения	Повышенная утомляемость Упадок сил Парестезии Боли в мышцах Атония кишечника Полиневриты Снижение сократительной способности миокарда Сердечная недостаточность Сердечные аритмии В тяжелых случаях (при авитаминозе — заболевание бери-бери) возникают парезы и параличи скелетных мышц
Витамин B_2	В большом количестве содержится в печени, почках, яйцах, твороге, сыре, мясе, дрожжах, зерновых злаках	Ангулярный хейлит Стоматит Глоссит Чешуйчатое шелушение кожи (у крыльев носа, за ушами, на веках) Помутнение хрусталика Светобоязнь Слезотечение Снижение остроты зрения Обесцвечивание и выпадение волос Недостаток приводит к преждевременным родам и появлению у детей врожденных аномалий
Витамин B_6	Содержится в печени, сердце, почках животных, бананах; синтезируется микрофлорой кишечника	Повышенная раздражительность или заторможенность Ухудшение аппетита Судороги Себорейный дерматит Хейлит Стоматит Глоссит Периферический неврит Анемия Токсикозы беременных
Витамин B_{12}	Содержится в продуктах животного происхождения, особенно в печени и почках	Нарастающая слабость Вялость Парестезии Глоссит Онемение нижних конечностей Анорексия Диарея Выпадение волос Мегалобластная анемия

Таблица Б.1 (окончание)

Витамины	Источники витаминов	Признаки гиповитаминоза
Витамин С	Содержится в овощах и фруктах (плодах шиповника и ягодах, капусте, цитрусовых, яблоках, сладком перце и др.), хвое, печени и почках крупного рогатого скота	Повышенная утомляемость Раздражительность Слабость Повышение проницаемости сосудистой стенки Кровоточивость десен Расшатывание и выпадение зубов Нарушение развития скелета Кровоизлияния в ткани Боли в конечностях Повышение восприимчивости к инфекции
Витамин PP	Содержится в органах животных (печени, почках, мышцах и др.), молоке, рыбе, дрожжах, фруктах, овощах; частично образуется в организме из незаменимой аминокислоты триптофана	Дерматит Глоссит Стоматит Диарея Головная боль Нервно-психические нарушения (пеллагра)
Пантотеновая кислота	Содержится в сельди, печени, белых грибах, горохе и других продуктах, а также вырабатывается кишечной палочкой	Утомляемость Недомогание Нарушение сна Парестезии Снижение устойчивости к инфекции Недостаточность коры надпочечников
Фолиевая кислота	Содержится в свежих овощах (салате, бобах, шпинате, помидорах и др.), печени, почках, яйцах, а также вырабатывается кишечной палочкой	Слабость Снижение массы тела Замедление процесса регенерации Нарушение структуры и функции слизистой оболочки ЖКТ Расстройство пищеварения Понос Глоссит Язвенный стоматит Макроцитарная анемия Лейкопения Врожденные аномалии

жащего избыток менее значительных в отношении пищевой и биологической ценности пищевых продуктов.

Потребность организма человека в витаминах зависит от возраста, пола, физиологического состояния. Доказано, что у женщин дефицит витаминов в крови может быть следствием применения пероральных контрацептивов. При наступлении беременности нередко наблюдается недостаточное потребление витаминов из-за тошноты и рвоты.

Однако даже при физиологически протекающей беременности с 4-го месяца потребность организма женщины в витаминах начинает увеличиваться, т.к. запасы витаминов и микроэлементов используются для роста плода. Высокая потребность в железе и некоторых витаминах связана с увеличением объема крови при беременности и кровопотерей во время родов. Секреция грудного молока (в среднем 700—900 мл/сут) в период кормления ребенка грудью также способствует истощению запасов витаминов и микроэлементов.

Суточная потребность в витаминах, макро- и микроэлементах при беременности и лактации представлена в **таблице Б.2**.

Таблица Б.2. Суточная потребность в витаминах, макро- и микроэлементах при беременности и лактации

Витамины, макро- и микроэлементы	Суточная потребность
Витамин А	8000 МЕ
Витамин D	400 МЕ
Витамин Е	30 МЕ
Витамин С	60 мг
Витамин B_1	1,7 мг
Витамин B_2	2 мг
Витамин B_6	2,5 мг
Витамин B_{12}	8 мкг
Фолиевая кислота	0,8 мг
Никотиновая кислота	20 мг
Пантотеновая кислота	10 мг
Биотин	0,3 мг
Кальций	1,3 г
Железо	18 мг
Фосфор	1,3 г
Йод	150 мг
Магний	450 мг
Цинк	15 мг
Медь	2 мг

Питание будущей матери, богатое витаминами, микро- и макроэлементами, имеет большое значение не только для нее самой, но и для ее ребенка. Оно влияет на течение и исход беременности, обусловливает те изменения, которые происходят в организме ребенка на протяжении первых лет жизни.

Однако каким бы сбалансированным ни было питание беременной и кормящей матери, полностью удовлетворить ее потребности за счет пищи в витаминах, в т.ч. в витамине D и **фолиевой кислоте**, невозможно. По данным многоцентровых исследований, у 80% исследуемых женщин в возрасте от 18 до 40 лет уровень фолиевой кислоты находился на субоптимальном уровне. В свою очередь, недостаток фолиевой кислоты в I триместре беременности является причиной дефектов нервной трубки.

Закладка нервной трубки происходит между 22-м и 28-м днями гестации. К патологии закладки нервной трубки относятся менингоцеле, менингомиелоцеле, энцефалоцеле. Данные пороки встречаются в среднем у 1—5 на 1000 новорожденных. В настоящее время считают, что в возникновении этих изменений имеют значение как генетические факторы, так и факторы окружающей среды. Значение факторов окружающей среды подтверждает географическая неоднородность распространенности данной патологии, связь с социально-экономическим положением беременной. При повторном возникновении пороков развития нервной трубки нужно думать о генетических факторах. Тем не менее в обоих случаях назначение фолиевой кислоты имеет большое значение как мера профилактики возникновения данных пороков.

Известно, что метаболиты фолиевой кислоты действуют как коферменты в процессах биосинтеза ДНК и РНК, некоторые из них обеспечивают углеродом синтез оснований ДНК (гуанина, аденина, тимина). Интенсивность развития, в т.ч. активность митозов, исключительно высока между 3-й и 8-й неделями эмбриогенеза — в период, критический для возникновения врожден-

ных пороков развития у плода. Таким образом, снижение способности клеток к усиленному синтезу нуклеиновых кислот при дефиците фолиевой кислоты приводит к нарушению их функции и митоза и развитию врожденных пороков. Существует гипотеза функционального дефекта фолатного транспорта в плодовую клетку, когда нормальный уровень сывороточных фолатов в крови матери сочетается с их внутриклеточным дефицитом у плода/новорожденного. Обогащение организма матери фолатами действует так, что на фоне создаваемого высокого уровня фолиевой кислоты в плазме крови матери большее количество фолатов проникает через определенные рецепторы плодовых клеток, которые функционируют для концентрации фолатов внутри клетки.

Часть генетически обусловленных пороков развития нервной трубки плода связана с нарушением обмена гомоцистеина, на который влияет фолиевая кислота. Гомоцистеинметилтрансфераза катализирует гомоцистеин в метионин, одну из восьми незаменимых аминокислот. Для данного процесса требуется высокая концентрация активной формы фолиевой кислоты, витаминов B_6 и B_{12}. При мутации и недостаточной активности фермента 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), обеспечивающего превращение фолиевой кислоты в ее активную форму, нарушается обмен гомоцистеина, что сопровождается его накоплением в организме. В свою очередь гомоцистеин оказывает токсическое воздействие на нервную ткань. Таким образом, снижение активности фермента MTHFR является одной из причин накопления гомоцистеина в организме матери и риска развития фолатзависимых пороков развития у ее потомства. В некоторых случаях наблюдается генетически обусловленный дефект гомоцистеинметилтрансферазы, что также сопровождается накоплением токсичного для нервной системы гомоцистеина. Компенсация пониженной активности гомоцистеинметилтрансферазы также может быть частично осуществлена путем назначения фолиевой кислоты. По данным ряда авторов, генетически обусловленная гипергомоцистеинемия как самостоятельная причина возникновения пороков нервной трубки составляет от 12 до 27,4% случаев всех пороков развития нервной трубки.

В ряде исследований было показано, что гипергомоцистеинемия может также являться фактором риска повторных ранних выкидышей, отслойки или инфаркта плаценты. Было показано, что гомозиготное состояние 677C-T мутации гена MTHFR сопровождается двух-/трехкратным увеличением риска повторных выкидышей.

Все имеющиеся гипотезы подтверждают необходимость добавления фолиевой кислоты в рацион матери для снижения риска перинатальных осложнений в период беременности и прежде всего для профилактики врожденных пороков развития у потомства. На способность клеток синтезировать нуклеиновые кислоты в количестве, необходимом для развития эмбриона, а также обеспечивать жизнедеятельность плода влияют и другие витамины, поэтому важным представляется применение в периконцепционном периоде поливитаминных комплексов, содержащих рекомендуемую дозу фолиевой кислоты.

В 1992 г. были опубликованы данные многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, показавшие, что у беременных, родивших в предыдущую беременность ребенка с пороком развития нервной трубки, риск развития повторных пороков нервной трубки уменьшается на 72% при приеме фолиевой кислоты за 4 недели до зачатия и в течение 8 недель после него.

Основываясь на этих данных, во многих странах с целью профилактики риска возникновения пороков развития нервной трубки фолиевую кислоту в дозе 0,4 мг/сут назначают за 4 недели до зачатия и в течение 8 недель после него. При наличии в анамнезе у женщины рождения ребенка с патологией нервной трубки дозировку фолиевой кислоты нужно увеличивать до 4 мг/сут.

По мнению ряда авторов, помимо фолиевой кислоты в данный комплекс мероприятий следует включать и другие витамины, участвующие в обмене гомоцистеина, — B_1, B_6, B_{12}.

Наиболее доказательным для определения показаний к назначению витаминов является определение их уровня в крови. Однако данный метод весьма дорогостоящ и не всегда осуществим. Ввиду этого большое значение придается факторам риска развития витаминной недостаточности. При наличии факторов риска развития гиповитаминозных состояний (алиментарная недостаточность, патология ЖКТ, фетоплацентарная недостаточность, особенности питания беременной и др.) проведение поливитаминной терапии обязательно.

Весьма важную роль в течении беременности и развитии здорового ребенка играют минералы. Биологическое воздействие микро- и макроэлементов на организм человека представлено в **таблице Б.3**.

Во время беременности часто развивается железодефицитная анемия (ЖДА), что связывают с резким повышением расходования железа на потребности плода и плаценты. Отсутствие запасов железа в организме женщин может быть обусловлено недостаточным содержанием его в обычной диете, способом обработки пищи и потерей необходимых для его усвоения витаминов (фолиевой кислоты, витаминов B_6, B_{12}, C). Гестозы, препятствующие всасыванию в ЖКТ элементов железа, а также магния и фосфора, необходимых для кроветворения, приводят к развитию ЖДА. При ЖДА снижается содержание железа в сыворотке крови, костном мозге и депо, что приводит к нарушению синтеза гемоглобина. Железо также необходимо для нормального функционирования миоглобина, цитохромов, пероксидаз и каталаз. Гемоглобин обеспечивает связывание, транспорт и передачу кислорода. При дефиците железа у беременных возникает прогрессирующая гемическая гипоксия с последующим развитием вторичных метаболических расстройств. Поскольку при беременности потребление кислорода увеличивается на 15—33%, это усугубляет развитие гипоксии. У беременных с ЖДА тяжелой степени развивается не только тканевая и гемическая гипоксия, но и циркуляторная, обусловленная развитием дистрофических изменений в миокарде, нарушением его сократительной способности, развитием гипокинетического типа кровообращения.

Таблица Б.3. Биологическое воздействие микро- и макроэлементов на организм человека

Микро- и макроэлементы	Биологическое воздействие на организм
Железо	Входит в состав гемоглобина, цитохромов, участников окислительных процессов в клетках
Йод	Является важнейшим компонентом гормонов щитовидной железы
Фтор	Участвует в образовании зубной эмали, костной ткани
Цинк	Компонент (кофактор) более 100 ферментов, участвует в переносе двуокиси углерода, обеспечивает стабильность биологических мембран, заживление ран
Медь	Участвует в механизмах ферментного катализа (биокатализа), переносе электронов, взаимодействует с железом
Марганец	Участвует в механизмах ферментного катализа (биокатализа)
Хром	Участвует в углеводном обмене
Кальций	Участвует в образовании костной ткани, формировании зубов, процессе свертывания крови, нервно-мышечной проводимости
Фосфор	Элемент органических соединений, буферных растворов, участвует в образовании костной ткани, трансформации энергии
Магний	Участвует в образовании костной ткани, формировании зубов, нервно-мышечной проводимости; коэнзим (кофермент) в углеводном и белковом обменах, неотъемлемый компонент внутриклеточной жидкости

Изменения при ЖДА, приводящие к обменным, волемическим, гормональным, иммунным нарушениям у беременных, способствуют развитию акушерских осложнений, частота которых находится в прямой зависимости от степени тяжести анемии.

Основным методом профилактики и лечения ЖДА является назначение пероральных препаратов железа, т.к. невозможно ликвидировать дефицит железа в организме только за счет полноценного питания. Суточная доза железа для профилактики анемии составляет 50—60 мг. Профилактика ЖДА беременных способствует созданию у новорожденных более высоких запасов железа, что предотвращает развитие дефицита железа и анемии у грудных детей. Аскорбиновая кислота способствует переходу трехвалентного железа в двухвалентное и улучшает всасывание железа, поэтому целесообразно принимать препараты железа, содержащие аскорбиновую кислоту, или использовать комплексные ЛС, содержащие витамины и микроэлементы.

Потребность в **магнии** во время беременности возрастает в 2—3 раза за счет роста и развития плода и плаценты. При недостатке магния в организме во время беременности чаще возникают гестозы, спонтанные аборты и преждевременные роды, плацентарная недостаточность, гипотрофия плода и другие осложнения. Одним из главных путей профилактики неблагоприятных последствий гипомагниемии является профилактический прием ЛС, содержащих магний. Магний оказывает гипотензивное и противосудорожное действие, обладает дегидратационным и диуретическим свойствами, улучшает маточно-плацентарный кровоток и перфузию тканей, способствуя тем самым улучшению состояния плода. Витамин B_6 улучшает всасывание магния из ЖКТ, облегчает переход элемента внутрь клетки, препятствуя гипомагниемии.

В России наиболее распространенным дефицитом минеральных веществ является недостаток **кальция, железа, магния и цинка**, поэтому предпочтение следует отдавать витаминно-минеральным ЛС, содержащим в первую очередь именно эти минеральные вещества.

Таким образом, даже сбалансированное питание беременной не может полностью удовлетворить ее потребности в витаминах, поэтому проведение витаминотерапии в период беременности и лактации вполне обоснованно.

Витаминные ЛС подразделяют на следующие группы:

- монокомпонентные:
  - — водорастворимые;
  - — жирорастворимые;
- поликомпонентные:
  - — комплексы водорастворимых витаминов;
  - — комплексы жирорастворимых витаминов;
  - — комплексы водо- и жирорастворимых витаминов;
  - — витаминные ЛС, содержащие макро- и/или микроэлементы (комплексы витаминов с макроэлементами, комплексы витаминов с микроэлементами, комплексы витаминов с макро- и микроэлементами);
  - — витаминные препараты с компонентами растительного происхождения;
- комплекс водо- и жирорастворимых витаминов с компонентами растительного происхождения;
- комплекс водо- и жирорастворимых витаминов с микроэлементами и компонентами растительного происхождения;
- фитопрепараты с высоким содержанием витаминов.

К сожалению, достаточно часто в клинической практике витамины применяются нерационально. Так, введение большого количество витамина А усиливает симптомы гиповитаминоза D и повышает потребность организма в витаминах С и B_1, введение больших доз витамина B_1 увеличивает выведение витамина B_2, увеличение дозы витамина С повышает выделение с мочой как витамина С, так и витамина B_{12} и т.д. Кроме того, потребность в витаминах может меняться при несбалансированном питании (например, при углеводном питании увеличивается потребность в витаминах B_1, B_6 и С, при из-

бытке в пище белка — в витаминах B_2, B_6 и B_{12}, при недостатке в пище белка снижается усвоение витамина B_2, C, никотиновой кислоты, нарушается превращение каротина в витамин А и т.д.).

В то же время в сбалансированных поливитаминных комплексах учитываются рациональные взаимодействия витаминов. Так, витамин B_1 предохраняет от окисления витамин С, в свою очередь аскорбиновая кислота тормозит накопление витамина А в печени, а витамин Е задерживает окисление витамина А. Токсичность витамина D уменьшается при его сочетании с витаминами А и Е. Витамины B_{12}, C и B_2 способствуют переходу фолиевой кислоты в ее активную форму. Усиление специфического действия наблюдается при сочетанном применении витаминов С, B_1, B_2 и PP. При одновременном введении витамина B_1 и витамина B_6 наилучшее их усвоение происходит при избыточном по сравнению с пиридоксином введении тиамина. Витамин С улучшает фосфорилирование тиамина, что одновременно увеличивает его участие в обменных процесса и приводит к повышению выделения его с мочой.

Эти и другие особенности взаимодействия витаминов, а также высокая распространенность среди населения именно полигиповитаминозных состояний служат основанием для применения комбинированных форм витаминов. Одновременное поступление витаминов более физиологично, их сочетание более эффективно по сравнению с раздельным или изолированным назначением каждого из них.

Все витамины, входящие в состав поливитаминных ЛС, по химической структуре и по биологической активности полностью идентичны природным, присутствующим в натуральных пищевых продуктах. Представление о том, что выпускаемые промышленностью витамины усваиваются организмом хуже, чем «натуральные», является неправильным. Более того, усвоение витаминов из ЛС зачастую выше, чем из продуктов, в которых они, как правило, находятся в связанной, трудно доступной для организма форме. Прием поливитаминных ЛС во время или после еды обеспечивает полное эффективное взаимодействие витаминов со всеми компонентами пищи.

Профилактика витаминной недостаточности у беременных и кормящих матерей направлена на обеспечение полного соответствия между потребностями в витаминах и их поступлением с пищей. Не вызывает сомнения, что поливитаминные ЛС необходимо принимать в течение всего срока беременности и кормления грудью, постоянно, без перерывов.

Поликомпонентное витаминное средства **Элевит Пронаталь**, содержащее комплекс витаминов с макро- и микроэлементами, разработано компанией «Байер Хелс Кэр» (Швейцария) специально для беременных и кормящих матерей. Элевит Пронаталь содержит 12 основных витаминов, 4 минерала и 3 микроэлемента в строго сбалансированном, оптимальном для беременных количестве.

Качественный и количественный состав комплексного поливитаминного ЛС Элевит Пронаталь представлен в **таблице Б.4**.

Таблица Б.4. Качественный и количественный состав комплексного поливитаминного ЛС Элевит Пронаталь

Витамин	Содержание
Витамин А	1,2 мг (4000 МЕ)
Витамин B_1	1,6 мг
Витамин B_2	1,8 мг
Витамин B_6	2,6 мг
Витамин B_{12}	4 мкг
Витамин С	100 мг
Витамин D_3	12,5 мкг
Витамин Е	15 мг
Фолиевая кислота	0,8 мг
Никотиновая кислота	19 мг
Пантотенат кальция	10 мг
Биотин	0,2 мг
Кальций	125 мг
Железо	60 мг
Фосфор	125 мг
Марганец	1 мг
Магний	100 мг
Цинк	7,5 мг
Медь	1 мг

Количество витаминов соответствует дозам, которые рекомендованы для рациона питания беременных и кормящих матерей. В период перед беременностью и во время беременности Элевит Пронаталь восполняет потребности в витаминах и микроэлементах, необходимые для нормального течения беременности, и способствует развитию здорового ребенка, обеспечивая повышенные потребности плода в витаминах и минералах. При грудном вскармливании молоко матери является основным источником витаминов и других пищевых веществ для ребенка, а недостаточное или неправильное питание матери во время беременности и лактации и, как следствие, выделение молока с пониженным содержанием витаминов может являться одной из причин развития таких алиментарно-зависимых состояний у детей раннего возраста, как гипотрофия, гиповитаминозы, анемия.

Эффективность средства Элевит Пронаталь доказана в двойном слепом плацебоконтролируемом международном клиническом испытании, проведенном в 90-х гг. XX в. в 33 медицинских центрах 7 стран мира. Безопасность Элевит Пронаталь подтверждается 15-летним опытом применения более чем у миллиона беременных в странах Европы.

Венгерское двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное исследование, проводившееся в 1992—2000 гг., в котором изучалась эффективность применения поливитамина в период зачатия, было частью профилактической помощи женщинам в этот период. Основной целью исследования была оценка эффективности этого метода в профилактике первых случаев дефекта нервной трубки и незаращения верхнего неба. Однако это исследование позволяло изучить также другие возможные положительные и нежелательные эффекты применения поливитамина. В качестве контроля применяли ЛС, содержащее те же 3 микроэлемента, что и Элевит Пронаталь.

О влиянии применения поливитамина в период зачатия на репродуктивную функцию свидетельствуют два факта. В основной группе было отмечено небольшое (7%), но статистически значимое увеличение частоты зачатий по сравнению с таковой в контрольной группе. Известно, что дефицит витаминов может привести к снижению репродуктивной функции, в то время как их дополнительное применение увеличивает ее в исследованиях у животных. Изменения сексуальной активности на фоне приема поливитамина не отмечалось, однако у женщин с нерегулярными менструациями выявлено улучшение менструальной функции. При этом в основной группе наблюдалось значительное увеличение (примерно на 40%) частоты рождения близнецов.

Благоприятным эффектом применения поливитамина Элевит Пронаталь в период зачатия является снижение частоты токсикоза в I триместре беременности. Тошнота и рвота по утрам, требовавшие медицинской помощи, наблюдались у 3,4 и 7,4% женщин основной и контрольной групп соответственно (различия статистически значимы). Для лечения токсикоза в I триместре предлагалось использовать высокие дозы витаминов B_1 и B_6 или комплекс витаминов группы B. Это было первое рандомизированное плацебо-контролируемое проспективное исследование, которое продемонстрировало благоприятный эффект комбинированного ЛС, содержащего витамины и минералы. Представляется маловероятным, что комплекс витаминов группы B в низких дозах мог сам по себе обеспечить этот эффект; скорее всего он был следствием общего улучшения состояния питания и метаболизма.

Основным аргументом в пользу применения поливитаминного ЛС Элевит Пронаталь в период зачатия является значительное снижение частоты основных врожденных пороков. В основной группе она составила 20,6 на 1000 беременностей с известным исходом (живые новорожденные, мертворождение и преждевременное прерывание беременности в связи с пороком у плода), а в контрольной — 40,6 на 1000.

Элевит Пронаталь рекомендуется применять по 1 таблетке в день. При этом необходимо начать прием ЛС еще до бере-


Чтобы малыш родился здоровым...
ЭЛЕВИТ
ПРОНАТАЛЬ
№ 015935/ от 03.09.2004
предупреждает риск возникновения врожденных пороков развития
снижает частоту тошноты и головокружений на ранних стадиях беременности
предупреждает развитие анемии
ЭЛЕВИТ®
ПРОНАТАЛЬ
BAYER
Bayer HealthCare
Дополнительная информация в компании ОНИКС ФАРМ:
г. Москва 129010, Грохольский пер., дом 13, стр. 2.
Тел: (095) 234-2737, факс: (095) 234-2070.



менности (при принятии решения о зачатии). При подготовке к беременности женщинам, пользующимся пероральными контрацептивами, рекомендуется прекратить их применение и начать трехмесячный прием Элевит Пронаталь, т.к. на фоне применения пероральных контрацептивов наблюдается снижение уровня фолиевой кислоты в эритроцитах. Женщинам, не использующим пероральные контрацептивы, рекомендуется начать прием поливитаминного ЛС по крайней мере за 1 месяц до зачатия. Затем Элевит Пронаталь применяют на протяжении всей беременности и продолжают прием во время кормления грудью.

Водорастворимые витамины редко вызывают побочные эффекты, иногда могут вызывать аллергические реакции, поэтому Элевит Пронаталь не следует принимать лицам с повышенной индивидуальной чувствительностью к его компонентам.

Побочные реакции на витамины A и D обычно связаны с их передозировкой, в связи с этим поливитаминные ЛС не рекомендуется использовать при гипервитаминозе витамина A и/или D. Потребление высоких доз витамина A (7,5—12 мг) в I триместре беременности сопровождается врожденными пороками развития, витамин D в больших дозах также может оказывать тератогенное действие. Симптомы передозировки витамина D обусловлены повышением концентрации ионов кальция в плазме крови. Характерны тошнота, сонливость, недомогание, потеря аппетита, запоры, жажда и (реже) боли в животе.

Витамин K в больших дозах может вызвать функциональные нарушения у плода. Именно поэтому важно использовать выбранное сбалансированное поливитаминное средство, содержащее безопасные дозировки витаминов и микроэлементов, и избегать комбинаций поливитаминов, содержащих те же витамины, ввиду опасности их передозировки.

Элевит Пронаталь не рекомендуется применять при повышенном содержании кальция в крови, повышенном выделении кальция с мочой и при мочекаменной болезни, а также при нарушении усвояемости железа.

Элевит Пронаталь хорошо переносится. В отдельных случаях могут наблюдаться нарушения функции ЖКТ (запор), но при этом отмена ЛС не требуется.

Следует подробно рассмотреть вопрос о возможном нежелательном влиянии фолиевой кислоты на пернициозную анемию. В контролируемых исследованиях было обнаружено, что применение фолиевой кислоты в больших дозах (5 мг/сут) препятствовало установлению диагноза пернициозной анемии (т.е. дефицита витамина B_{12}). Фолиевая кислота может уменьшить неврологические проявления пернициозной анемии (например, она уменьшает мегалобластную трансформацию костного мозга и макроцитарную анемию), тем не менее она не предупреждает развития дегенеративных изменений заднелатеральной части спинного мозга, поражения зрительного нерва и прогрессирования других неврологических изменений. Таким образом, фолиевая кислота не является причиной пернициозной анемии, но мешает своевременному установлению диагноза. Однако подобного эффекта вряд ли можно ожидать при поступлении фолиевой кислоты с пищей или дополнительном ее применении в физиологических дозах (менее 1 мг/сут), как в случае приема Элевит Пронаталь. Распространенность пернициозной анемии составляет около 1 на 1000, однако она резко возрастает у пожилых людей, достигая 14 на 1000 среди пациентов в возрасте старше 65 лет. Пернициозная анемия исключительно редко встречается у женщин репродуктивного возраста и полностью обратима при парентеральном введении витамина B_{12}. Они венгерских исследователей согласуется с приведенными выше данными, т.к. этот нежелательный эффект не встречался более чем у 80 000 женщин детородного возраста, которые получали поливитамин Элевит Пронаталь, содержащий как фолиевую кислоту (0,8 мг), так и витамин B_{12}.

Таким образом, **основное преимущество** **заключаются в том, что** **Элевит Пронаталь** **это единственное ЛС с доказанной эффективностью в отношении профилактики** **возникновения врожденных дефектов**. Фолиевая кислота в количестве 0,8 мг пре-

34—1702

дупреждает развитие дефектов нервной трубки практически на 100%, снижает риск развития остальных пороков на 47%. Железо в количестве 60 мг способствует нормальному развитию ребенка и предупреждает развитие анемии у матери. Магний в количестве 100 мг способствует предупреждению преждевременного прерывания беременности. Регулярный прием поливитаминного ЛС способствует развитию здорового ребенка, обеспечивая повышенные потребности матери и плода в витаминах и минералах до и во время беременности, а также при кормлении грудью. Элевит Пронаталь способствует поддержанию благоприятного протекания беременности, хорошего состояния и самочувствия будущей матери и рождению здорового ребенка.

Литература

1. *Жученко Л.А. Профилактика врожденных пороков развития: Пособие для врачей. М., 2001.*
2. *Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Лукоянова О.Л. Витамины в питании кормящей женщины и ее ребенка. Гинекология, 2002; 4: 4.*
3. *Назаренко Л.П. Вклад геномной медицины в профилактику наследственных болезней и рожденных пороков развития. Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике: Сборник научных трудов. Выпуск 3. 2003.*
4. *Павлова Н.А., Рубцова Г.В. Витамины. В кн.: Биохимия. Под ред. Е.С. Северина. М.: ГЭОТАР-мед, 2004; 124 с.*
5. *Серов В.Н., Баранов И.И. Возможности применения витаминного препарата Элевит Пронаталь. РМЖ, 2004; 12: 1.*
6. *Ших Е.В. Витамины. Средства, активирующие и корригирующие метаболизм. Препараты железа. В кн.: Клиническая фармакология. Под ред. В.Г. Кукеса. М.: ГЭОТАР-мед, 2004; 486 с.*
7. *Czeizel A.E., Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. New. Eng. J. Med. 1992; 327: 1832—1835.*
8. *Czeizel A.E. Multivitamins supplementation in periconceptional period. Eur J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1998; 78: 151—161.*
9. *Elwood M., Little J., Elwood J.H. Epidemiology and control of the neural tube defects. Oxfords: Oxford University Press 1992.*
10. *EUROCAT Working Group. Prevalence of neural tube defects in 20 regions of Europe and the impact of prenatal. J. Epid. Commun. H 1991; 45: 52—58.*
11. *Fowler B. Disorders of homocysteine metabolism. J. Inherit. Metab. Dis. 1997; 20: 270—285.*
12. *Hages M., Thorand B., Prinz-Langenohl R. Praevention von Neuralrohrdefekten (NRD) durch perikonzeptionelle Folsaeuregaben. Eine Darstellung des aktuellen Forschungsstandes. Geburtsh Frauenheilk 1996; 56: M59—M65.*
13. *Kirke P.N., Mills J.L., Whitehead A.S., Molloy A., Scott J.M. Methylenenetetrahydrofolate reductase mutation and neural tube defects. Lancet 1996; 248: 1037—1038.*
14. *MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results og the medical research council vitamin study. Lancet 1991; 338: 131—137.*



Информация по медицинскому применению препарата Компливит «Мама» для беременных и кормящих женщин

Регистрационный номер: Р № 002958/01-2003.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой.

Состав: каждая таблетка содержит:

- ретинола ацетат 0,5675 мг (1650 МЕ);
- α-токоферола ацетат 20 мг;
- тиамина гидрохлорид 2 мг;
- рибофлавин 2 мг;
- пиридоксина гидрохлорид 5 мг;
- аскорбиновая кислота 100 мг;
- никотинамид 20 мг;
- фолиевая кислота 0,4 мг;
- кальция пантотенат 10 мг;
- цианокобаламин 5 мкг;
- эргокальциферол 6,25 мкг (250 МЕ);
- фосфор (в виде кальция фосфата дигидрата) 19 мг;
- железо (в виде железа сульфата гидрата) 10 мг;
- марганец (в виде марганца сульфата гидрата) 2,5 мг;
- медь (в виде меди сульфата пентагидрата) 2 мг;
- цинк (в виде цинка сульфата) 10 мг;
- кальций (в виде кальция фосфата дигидрата) 25 мг;
- магний (в виде магния карбоната) 25 мг;
- вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, тальк, крахмал картофельный, лимонная кислота, повидон, кальция стеарат, кислота стеариновая, желатин, сахароза, гидроксипропилцеллюлоза, полиэтиленоксид 4000, титана диоксид, краситель кислотный красный, краситель Е104, тропеолин О.

Фармакотерапевтическая группа: поливитаминное средство + мультиминерал.

Код АТХ: [А11АА04].

Фармакологические свойства: комбинированный поливитаминный препарат с микро- и макроэлементами, действие которого обусловлено эффектами входящих в его состав компонентов.

Показания к применению: профилактика и лечение гиповитаминоза и дефицита минеральных веществ в период подготовки к беременности, во время беременности и грудного вскармливания

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- детский возраст;
- гипервитаминоз А;
- повышенное содержание кальция и железа в организме;
- мочекаменная болезнь;
- пернициозная B_{12}-дефицитная анемия.

Способ применения и дозы индивидуально: внутрь по 1 таблетке после завтрака, запивая жидкостью; длительность приема препарата определяется врачом.

Побочное действие: возможны аллергические реакции.

Срок годности: 2 года.

Не использовать позже даты, указанной на упаковке.

Условия отпуска из аптек: без рецепта.

Производитель: ОАО «УфаВИТА», 450000 г. Уфа, ул. Худайбердина, 28; тел/факс (3472) 22-35-56.

Входит в группу компаний «Фармстандарт».

Некоторые характеристики витаминной композиции препарата Компливит «Мама» — нового российского витаминно-минерального комплекса для беременных и кормящих женщин

Витамин А
Витамин А (ретинол) относится к жирорастворимым витаминам с гормоноподобным действием. Активно обсуждается способность повышенных доз витамина А потенцировать тератогенез (полидактилия у детей, рожденных от женщин, принимавших ретиноевую кислоту во время беременности). Кроме того, повышение дозы витамина А при длительном употреблении может приводить к развитию жировой дистрофии, фиброза печени, гиперкальциемии. При беременности рекомендуется не превышать суммарную дозу витамина А (вместе с питанием) более 4500 МЕ; только в этом случае возможен длительный прием витаминно-минеральных комплексов, содержащих витамин А. В состав Компливита «Мама» входит оптимальная доза ретинола, равная 1650 МЕ (не превышает суточную дозу, рекомендуемую в РФ).

Витамин Е
Суточная доза витамина Е в составе комплекса Компливит «Мама» составляет 29,9 МЕ (20 мг). Дозы витамина Е, приводящие к клинически значимым нежелательным эффектам, начинаются от 300 мг/сут (200 МЕ/сут), следовательно, Компливит «Мама» может применяться длительно.

Витамин B_1 (тиамин)
Суточная доза витамина B_1 в комплексе Компливит «Мама» не превышает рекомендуемую для беременных и кормящих женщин (1,5—2,5 мг), что позволяет проводить длительные курсы витаминотерапии.

Витамин B_2 (рибофлавин)
Суточная доза рибофлавина в комплексе Компливит «Мама» составляет 2 мг. Это позволяет проводить длительные курсы витаминотерапии (с учетом российских особенностей питания, а также 50—70% усвоения рибофлавина при приеме *per os*).

Витамин B_6 (пиридоксин)
Доза пиридоксина в комплексе Компливит «Мама» (5 мг) оптимальна в случае повышенных физических и нервно-психических нагрузкок, при преимущественно белковом питании, при тошноте и рвоте, угрозе прерывания беременности, а также при судорожном синдроме.

Витамин С (аскорбиновая кислота)
Доза витамина С в комплексе Компливит «Мама» (100 мг) подобрана с учетом доказательных исследований по дозовому диапазону безопасности витамина С (без риска развития гиперэстрогении, потенцирования отслойки плаценты и повышения уровня сахара в крови у беременных женщин).

Фолиевая кислота
Доза фолиевой кислоты в комплексе Компливит «Мама» подобрана, исходя из действующих на сегодняшний день российских рекомендаций, и составляет 400 мкг/сут, что позволяет проводить длительные курсы витаминотерапии.

Кальция пантотенат (эквивалентен кислоте пантотеновой)
В состав комплекса Компливит «Мама» входит активная изоформа витамина B_5.

Доза витамина B_5 (10 мг/сут) не превышает принятую в России физиологическую потребность в витамине у беременных и кормящих (10—15 мг/сут), что позволяет проводить длительные курсы витаминотерапии.

РАЗДЕЛ III

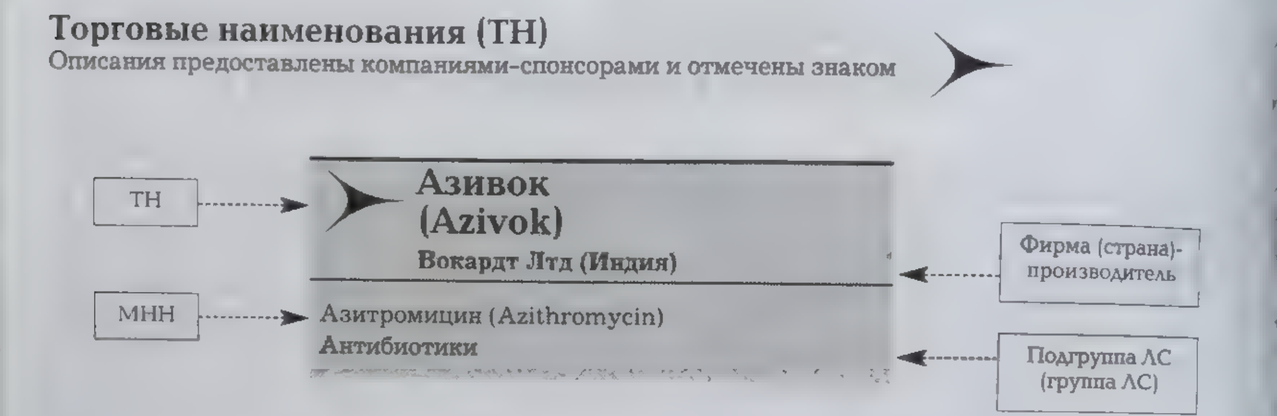
ОПИСАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Описания лекарственных средств

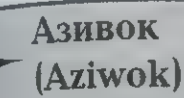
В данной части раздела III в алфавитном порядке приведены описания лекарственных средств, упомянутых в разделах I и II. Структура описания разработана издательством «Литтерра».

Торговые наименования (ТН)

Описания предоставлены компаниями-спонсорами и отмечены знаком



А



Азивок
(Aziwok)
Вокхардт Лтд (Индия)

Азитромицин (Azithromycin)
Антибиотики

Форма выпуска
Капс. 250 мг

Механизм действия
Антибиотик широкого спектра действия. Является представителем подгруппы макролидных антибиотиков — азалидов. При создании в очаге воспаления высоких концентраций оказывает бактерицидное действие.

К азитромицину чувствительны грамположительные кокки: *Streptococcus pneumoniae, St. pyogenes, St. agalactiae*, стрептококки групп CF и G, *Staphylococcus aureus, St. viridans*; грамотрицательные бактерии: *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Bordetella pertussis, B. parapertussis, Legionella pneumophila, H. ducrei, Campylobacter jejuni, Neisseria gonorrhoeae* и *Gardnerella vaginalis*; некоторые анаэробные микроорганизмы *Bacteroides bivius, Clostridium perfringens, Peptostreptococcus* spp.; а также *Chlamydia trachomatis, Mycoplasma pneumoniae, Ureaplasma urealyticum, Treponema pallidum, Borrelia burgdoferi.* Азивок неактивен в отношении грамположительных бактерий, устойчивых к эритромицину.

Фармакокинетика
Азитромицин быстро **всасывается** из ЖКТ, что обусловлено его устойчивостью в кислой среде и липофильностью. После приема внутрь 500 мг Азивока максимальная концентрация азитромицина в плазме крови достигается через 2,5—2,96 ч и составляет 0,4 мг/л. Биодоступность составляет 37%.

Азитромицин хорошо **проникает** в дыхательные пути, органы и ткани урогенитального тракта (в частности, в предстательную железу), в кожу и мягкие ткани. Высокая концентрация в тканях (в 10—50 раз выше, чем в плазме крови) и длительный период полувыведения обусловлены низким связыванием азитромицина с белками плазмы крови, а также его способностью проникать в эукариотические клетки и концентрироваться в среде с низким pH, окружающей лизосомы. Это, в свою очередь, определяет большой кажущийся объем распределения (31,1 л/кг) и высокий плазменный клиренс. Способность азитромицина накапливаться преимущественно в лизосомах особенно важна для элиминации внутриклеточных возбудителей. Доказано, что фагоциты доставляют азитромицин в места локализации инфекции, где он высвобождается в процессе фагоцитоза. Концентрация азитромицина в очагах инфекции достоверно выше, чем в здоровых тканях (в среднем на 24—34%), и коррелирует со степенью воспалительного отека. Несмотря на высокую концентрацию в фагоцитах, азитромицин не оказывает существенного влияния на их функцию. Азитромицин сохраняется в бактерицидных концентрациях в очаге воспаления в течение 5—7 дней после приема последней дозы, что позволило разработать короткие (3-дневные и 5-дневные) курсы лечения.

Выведение азитромицина из плазмы крови проходит в 2 этапа: период полувыведения составляет 14—20 ч в интервале от 8 до 24 ч после его приема и 41 ч — в интервале от 24 до 72 ч, что позволяет применять азитромицин 1 р/сут.

Показания
- **Инфекционно-воспалительные заболевания**, вызванные чувствительными к азитромицину микроорганизмами:
  - — инфекции верхних отделов дыхательных путей, уха, носа и горла (ангина, синусит, тонзиллит, средний отит);
  - — скарлатина;
  - — инфекции нижних отделов дыхательных путей (бактериальные и атипичные пневмонии, бронхит);
  - — инфекции кожи и мягких тканей (рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы);
  - — инфекции урогенитального тракта (неосложненный уретрит и/или цервицит);
  - — болезнь Лайма (боррелиоз), лечение начальной стадии (erythema migrans).
- **В составе комбинированной терапии** при заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter Pylori*.

Способ применения и дозы
Азивок следует принимать 1 р/сут за 1 ч до еды или через 2 ч после.

При инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей, инфекциях кожи и мягких тканей назначают по 0,5 г/сут в течение 3 дней (курсовая доза — 1,5 г).

При неосложненном уретрите и/или цервиците: однократно 1 г.

При болезни Лайма (начальная стадия): 1 г в 1-й день и по 0,5 г со 2-го по 5-й день (курсовая доза — 3 г).

При заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter Pylori*: по 1 г/сут в течение 3 дней в составе комбинированной терапии.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к антибиотикам группы макролидов.
- Тяжелые нарушения функции печени и почек.
- Беременность.
- Кормление грудью (на время лечения приостанавливают).
- Дети до 12 лет.

Побочные эффекты

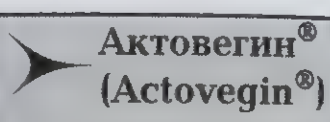
Со стороны пищеварительной системы:
- возможны тошнота, диарея, боль в животе;
- рвота, метеоризм, транзиторное повышение активности печеночных ферментов (редко).

Со стороны кожи и ее производных:
- сыпь (в отдельных случаях).

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антациды, этанол, пища	Замедляют и снижают абсорбцию Азивока
Алкалоиды спорыньи, дигидроэрготамин	Усиление их действия
Тетрациклины и хлорамфеникол	Синергизм действия
Линкозамиды	Снижают эффективность Азивока
Циклосерин, метилпреднизолон, фелодипин, антикоагулянты кумаринового ряда, непрямые антикоагулянты	Замедление экскреции, повышение концентрации в крови и усиление токсичности этих ЛС
ЛС, подвергающиеся микросомальному окислению (в т.ч. карбамазепин, вальпроевая кислота, гексобарбитал, фенитоин, дизопирамид, бромокриптин, циклоспорин, теофиллин и другие производные ксантина, пероральные гипогликемические средства и др.)	Замедление экскреции, удлинение периода полувыведения, повышение концентрации в плазме и токсичности данных ЛС
Гепарин	Фармацевтическая несовместимость

Регистрационное удостоверение:
П № 014850/01-2003 от 25.03.2003



Актовегин® (Actovegin®)

Никомед Австрия ГмбХ (Австрия)

Депротеинизированный гемодериват крови телят
Стимуляторы регенерации тканей

Форма выпуска и состав

Р-р д/ин. 2 мл № 25, 200 мл № 5, 400 мл № 5
Р-р д/инф., 250 мл р-ра содержат:
депротеинизированного гемодеривата крови телят 25 мл (соотв. 1 г или 2 г сухой массы), натрия хлорида 2,11 г, воды для инъекций до 250 мл
Р-р д/инф., 250 мл р-ра содержат:
депротеинизированного гемодеривата крови телят 25 мл (соотв. 1 г сухой массы), декстрозы 2,11 г, воды для инъекций до 250 мл
Табл., п.о., 200 мг № 10, 30, 50, 60, 90

Механизм действия

Актовегин является гемодериватом, который получают посредством диализа и ультрафильтрации (проходят соединения с молекулярной массой менее 5000 дальтон).

Транспорт глюкозы. Из Актовегина выделены инозитолфосфат-олигосахариды (ИФО), которые действуют в том числе на носители глюкозы, находящиеся в плазматической мембране.

Утилизация глюкозы начинается с ее расщепления и превращения продуктов распада в цикле лимонной кислоты. Продуктами этих метаболических процессов являются аминокислоты глутамат и аспартат. ИФО способны регулировать некоторые инсулинзависимые ферменты, например цАМФ-фосфодиэстеразу, аденилатциклазу и пируватдегидрогеназу (ПДГ). ИФО-фракция Актовегина активирует ПДГ и тем самым увеличивает утилизацию глюкозы.

Актовегин стимулирует потребление кислорода и улучшает окислительный метаболизм, благодаря чему улучшается энергетическое обеспечение клетки.

При нарушениях метаболизма и кровоснабжения головного мозга, например при синдроме церебральной недостаточности (деменция), ухудшается перенос глюкозы через гематоэнцефалический барьер и ее утилизация клетками. Снижаются также активность ПДГ и концентрация

ацетилхолина. Актовегин улучшает упомянутые показатели ИФО, положительно влияет на транспорт и утилизацию глюкозы; потребление кислорода в целом улучшается. Указанные эффекты проявляются также при периферических (артериальных, венозных) нарушениях кровообращения и соответствующих последствиях (артериальная ангиопатия, язвенные поражения нижних конечностей).

Перечисленные эффекты определяют также способность Актовегина ускорять заживление ран, язв различной этиологии, трофических нарушений (пролежни), ожогов и радиационных поражений. При этом улучшаются не только морфологические, но и биохимические параметры грануляции, например повышается концентрация ДНК, гемоглобина и гидроксипролина.

Действие Актовегина проявляется через 10—30 мин после парентерального введения или перорального приема и достигает максимума в среднем через 3 ч (2—6 ч).

Основные эффекты

- Мощный антигипоксант, активирует метаболизм глюкозы и кислорода.
- Улучшает энергетическое состояние клетки, особенно в условиях исходной ее недостаточности.

Показания

- Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга:
  — синдром церебральной недостаточности;
  — ишемические инсульты;
  — черепно-мозговая травма.
- Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия:
  — артериальная ангиопатия;
  — трофические язвы.
- Заживление ран:
  — язвы различной этиологии;
  — трофические нарушения (пролежни);
  — вторичные процессы заживления.
- Гипоксия и ишемия различных органов и тканей, а также их последствия.

Способ применения и дозы

Парентерально. Дозы до 5 мл можно вводить в/м. Дозы до 400 мг (10 мл) можно вводить в/в струйно, выше — в/в капельно.

Внутрь. По 1—2 драже 3 р/день не менее 30 дней.

Нарушения кровоснабжения и метаболизма головного мозга: в/в, вначале 250—500 мл/сут в течение нескольких дней, далее — по 400—800 мг (10—20 мл) в день в течение не менее 2 недель.

В комплексной терапии фетоплацентарной недостаточности для коррекции нарушений церебрального метаболизма и кровообращения плода: по 5 мл в/в капельно на 5% глюкозе 10—14 дней, далее по 1 табл. 2—3 р/день длительно.

Для профилактики фетоплацентарной недостаточности у беременных группы риска по 1 табл./сут длительно

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Декомпенсированная сердечная недостаточность.
- Отек легких.
- Олигурия.
- Анурия.
- Задержка жидкости в организме.

Регистрационные удостоверения:
П № 014635/01-2002 от 15.12.2002 (р-р д/инф.)
П № 014635/02-2002 от 15.12.2002 (р-р д/инф в декстрозе)
П № 014635/04 от 12.04.2004 (р-р д/ин.)



Анжелик®
(Angeliq®)

Шеринг ГмбХ и Ко. Продукционс КГ (Германия)

Эстрадиол/дроспиренон
(Estradiol/Drospirenone)
Противоклимактерические средства

Форма выпуска и состав

Табл., п.о., № 28 в блистере с календарной шкалой, 1 блистер в картонной пачке
1 табл. содержит:
17 бета-эстрадиол 1 мг, дроспиренон 2 мг

Основные эффекты

ЛС для непрерывной заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в постменопаузе (не менее 1 года после последней менструации)

Эстрадиол:

- восполняет дефицит эстрогенов;
- устраняет климактерические симптомы
- снижает риск переломов костей
- предотвращает инволюцию кожи и слизистых оболочек

Дроспиренон:

- предупреждает развитие гиперплазии и рака эндометрия;
- увеличивает выведение натрия и воды, предупреждает симптомы, связанные с задержкой жидкости (болезненность молочных желез, отеки, гипертензия, увеличение веса)
- ослабляет рост концентрации триглицеридов, вызываемый эстрадиолом
- способствует терапии андрогенозависимых состояний.

За счет антиминералокортикоидного эффекта дроспиренона после 12 недель применения препарата Анжелик® отмечается небольшое снижение

АД (на 2—4 мм рт. ст.), более выраженное у женщин с пограничной артериальной гипертензией. Прием препарата Анжелик® ведет к снижению уровня общего холестерина (ХС) и ХС ЛПНП и незначительному повышению уровня триглицеридов.

Показания

- Климактерические расстройства в постменопаузальном периоде: вазомоторные симптомы (приливы, повышенное потоотделение), нарушения сна, депрессивные состояния, раздражительность, инволюционные изменения кожи и мочеполового тракта (у женщин с интактной маткой).
- Профилактика постменопаузального остеопороза.

Способ применения и дозы

Внутрь по 1 табл. (проглатывают целиком) ежедневно без перерывов.

Если женщина не принимает эстрогены или переходит на Анжелик® с другого комбинированного ЛС для непрерывного использования, то она может начать прием Анжелика® в любой день. При переходе с комбинированного циклического ЛС для заместительной гормональной терапии прием Анжелика® следует начинать после окончания кровотечения отмены.

При пропуске таблетки принимают ее как можно скорее. Если прошло более суток, дополнительно таблетку не принимают. Пропуск нескольких таблеток может вызвать вагинальное кровотечение.

Противопоказания

- Беременность и лактация.
- Вагинальное кровотечение неясного генеза.
- Рак молочной железы или подозрение на него.
- Гормонозависимые заболевания с угрозой малигнизации.
- Опухоли печени (в т.ч. в анамнезе).
- Тяжелые заболевания печени.
- Тяжелые заболевания почек (в т.ч. в анамнезе) до нормализации показателей.
- Острые тромбозы при инфаркте миокарда, инсульте и др.
- Обострение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии (в т.ч. в анамнезе).
- Выраженная гипертриглицеридемия.
- Гиперчувствительность к компонентам Анжелика®.

Побочные эффекты

- Прорывные маточные кровотечения и мажущие кровянистые выделения (обычно прекращаются в ходе терапии); изменения вагинальных выделений; увеличение размеров фибромиомы; симптомы предменструального синдрома; болезненность, увеличение, доброкачественные новообразования молочных желез.
- Диспепсия, вздутие живота, тошнота, рвота, боль в животе, рецидив холестатической желтухи.
- Кожная сыпь, зуд, хлоазма, узловатая или мультиформная эритема.
- Головная боль, мигрень, головокружение, лабильность настроения, утомляемость, бессонница.
- Прочие — редко (учащенное сердцебиение, отеки, гипертензия, варикозное расширение вен, поверхностный тромбофлебит, венозный тромбоз и тромбоэмболия, мышечные судороги, изменения массы тела, изменения либидо, нарушения зрения, аллергические реакции).

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, вагинальное кровотечение.

Лечение: симптоматическое.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Индукторы ферментов печени	Снижение эффективности Анжелика®
Пенициллины и тетрациклины	Снижение уровня эстрадиола в крови
Средства, подвергающиеся конъюгации	Увеличение биодоступности эстрадиола
Алкоголь	Увеличение уровня эстрадиола в крови

Регистрационное удостоверение: П № 016029/01 от 17.11.2004

Ацербин (Acerbine)

Монтавит (Австрия)

Антисептические средства

Форма выпуска

Р-р д/нар. прим. во фл. с нагнетательным распылителем

Механизм действия

Ацербин — водный раствор, в который входят: яблочная кислота, салициловая кислота, бензойная кислота, пропиленгликоль.

Яблочная кислота (оксиянтарная) является как индуктором, так и обязательным участником цикла Кребса; обеспечивает оптимальный энергетический обмен в поврежденной ткани, необходимое выведение углекислого газа; поддерживает водный баланс.

Салициловая и бензойная кислоты увеличивают эффективность действия яблочной кислоты.

Кроме этого, салициловая кислота оказывает антисептическое, кератолитическое и отвлекающее действие, бензойная — противомикробное и фунгицидное.

Раствор Ацербина имеет pH 3 и препятствует сдвигу клеточного кислотного баланса обожженной ткани в щелочную сторону, что тормозит активность тканевых ферментов. Данное качество усиливает биостимулирующее действие ЛС.

Основные эффекты

- Обладает противомикробным и ранозаживляющим эффектами.
- Ацербин благотворно влияет на все стадии заживления ран:
  — отторжение и очищение;
  — обеззараживание;
  — регенерацию.
- Применение Ацербина позволяет:
  — избежать последствий инфицирования;
  — предупредить вторичный некроз тканей;
  — вызвать более быстрое заживление без образования келоидного рубца;
  — подготовить и иногда предупредить повторную трансплантацию.
- Ацербин не содержит антибиотиков, глюкокортикоидов и липидов, т.е. при его применении не возникает опасности развития резистентности, гиперчувствительности, суперинфекции и мацерации ран и ожогов — осложнений, которые могут вызывать перечисленные средства.

Показания

- Ацербин является эффективным лечебным средством для местного применения, его использование целесообразно в течение всего процесса заживления повреждений кожной поверхности в случаях:
  — ожогов любой этиологии — глубоких и поверхностных;
  — ран, плохо заживающих ран, расхождения краев раны, ссадин, рубцов, шрамов;
  — пролежней, холодовых травм;
  — язв, воспалений геморроидальных узлов, трофических язв голени (венозных и артериальных, экзематозных или безэкзематозных).
- Ацербин применяется при подготовке поверхности для трансплантации кожи.

Способ применения и дозы

Применяется **местно**. Ацербин наносится непосредственно на поврежденную поверхность, которую затем покрывают стерильной салфеткой, пропитанной раствором Ацербина: в первые дни лечения 2 и более раз в день, после начала процесса заживления — 1 р/день.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к компонентам Ацербина.

Предостережения, контроль терапии

- Ацербин нетоксичен, гипоаллергенен и хорошо переносится, его можно использовать так часто, как это необходимо.
- Благодаря своему уникальному составу Ацербин оказывает многообразные воздействия, необходимые при лечении всех случаев нарушения кожных покровов.
- Ацербин прост в применении для врачей и пациентов в условиях стационара и амбулаторно.
- Возможно использование Ацербина при беременности и кормлении грудью.

Побочные эффекты

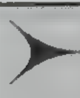
- У Ацербина не выявлено нежелательных побочных эффектов не только в процессе лечения, но и при исследовании отдаленных последствий применения.

Передозировка

О случаях передозировки не сообщалось.

Регистрационное удостоверение:
П № 014168/01-2002 от 28.06.2002

В



Вильпрафен® (Wilprafen®)

Ямануччи Фарма С.п.А. для Ямануччи Юроп Б.В. (Нидерланды)

Джозамицин (Josamycin)
Макролиды

Форма выпуска

Табл., п.о., 500 мг

Механизм действия

Бактериостатическая активность джозамицина обусловлена ингибированием синтеза белка бактерий. При создании в очаге воспаления высоких концентраций оказывает бактерицидное действие.

Джозамицин высокоактивен в отношении внутриклеточных микроорганизмов (*Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Legionella pneumophila*), грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes* и *Streptococcus pneumoniae (pneumococcus), Corynebacterium diphteriae*), грамотрицательных бактерий (*Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae, Haemophilus influenzae, Bordetella pertussis*), а также против некоторых анаэробных бактерий (*Peptococcus, Peptostreptococcus, Clostridium perfringens*). Незначительно влияет на энтеробактерии, поэтому мало изменяет естественную бактериальную флору ЖКТ. Эффективен при резистентности к эритромицину, не индуцирует возникновение резистентности.

Показания

- Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов.
- Инфекции нижних дыхательных путей.
- Инфекции мочеполовой системы.
- Инфекции кожных покровов и мягких тканей.
- Стоматологические инфекции.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая суточная дозировка Вильпрафена для взрослых и подростков старше 14 лет составляет от 1 до 2 г и должна быть разделена на 2—3 приема.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к антибиотикам макролидам.
- Тяжелые нарушения функции печени.

Предостережения, контроль терапии

- У больных с почечной недостаточностью лечение следует проводить с учетом результатов соответствующих лабораторных тестов.
- Следует учитывать возможность перекрестной устойчивости к различным антибиотикам макролидам (например, микроорганизмы, устойчивые к лечению родственными по химической структуре антибиотиками, могут быть также резистентны к джозамицину).
- До настоящего времени нет данных о специфических симптомах отравления. В случае передозировки следует предполагать возникновение симптомов, описанных в рубрике «Побочные эффекты», особенно со стороны ЖКТ.
- Если пропущен один прием, необходимо немедленно принять дозу препарата. Однако, если пришло время приема следующей дозы, не надо принимать «забытую» дозу, а следует вернуться к обычному режиму лечения. Не следует принимать удвоенную дозу.
- Перерыв в лечении или преждевременное прекращение приема препарата уменьшают вероятность успеха лечения.
- Разрешено применение при беременности и в период грудного вскармливания по показаниям. Европейское отделение ВОЗ рекомендует джозамицин в качестве препарата выбора при лечении хламидийной инфекции у беременных женщин.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- редко — потеря аппетита, тошнота, изжога, рвота, дисбактериоз и диарея;
- в случае стойкой тяжелой диареи следует иметь в виду возможность развития на фоне антибиотиков опасного для жизни псевдомембранозного колита.

Со стороны печени и желчевыводящих путей:

- в отдельных случаях — транзиторное повышение активности печеночных ферментов в плазме крови, в редких случаях сопровождаемое нарушением оттока желчи и желтухой.

Со стороны органа слуха:

- редко — дозозависимые преходящие нарушения слуха.

Реакции гиперчувствительности:
- крайне редко — возможны кожные аллергические реакции (например, крапивница).

Другие эффекты:
- очень редко — кандидоз.

Регистрационное удостоверение:
П № 012028/01 от 08.04.2005

Виферон (Viferon)

ООО «Ферон» (Россия)

Интерферон альфа-2b (Interferon alfa-2b)
Медицинские иммунобиологические препараты

Форма выпуска

Супп. рект.

Основные эффекты

- Виферон обладает противовирусной, иммуномодулирующей и антипролиферативной активностью.
- Активирует иммунные процессы, непосредственно угнетает размножение вирусов и хламидий. Позволяет значительно снизить длительность лечения и дозы антибиотиков, гормонов и цитостатиков.
- Применение в течение 2 лет не привело к образованию антител, нейтрализующих антивирусную активность Виферона. Ректальное введение обеспечивает длительную циркуляцию интерферона в крови.

Показания

- **Комплексная терапия инфекционно-воспалительных заболеваний:**
  — у новорожденных детей, в т.ч. недоношенных: ОРВИ, пневмония (бактериальная, вирусная, хламидийная), менингит, сепсис, внутриутробная инфекция (хламидиоз, герпес, цитомегалия, уреаплазмоз, энтеровирусная инфекция, висцеральный кандидоз, микоплазмоз);
  — у беременных женщин: урогенитальная инфекция (хламидиоз, генитальный герпес, цитомегалия, уреаплазмоз, трихомониаз, бактериальный вагиноз, папилломавирусная инфекция, рецидивирующий влагалищный кандидоз, микоплазмоз, гарднереллез), пиелонефрит, бронхопневмония.
- **Комплексная терапия хронических вирусных гепатитов B, C, D:**
  — у детей;
  — при проведении плазмафереза и/или гемосорбции при выраженной степени активности заболевания и цирроза печени.

Способ применения и дозы

Вводят ректально.

Новорожденным, в т.ч. недоношенным, детям — Виферон-1:
- с гестационным возрастом более 34 недель — по 1 супп. 2 р/сут через 12 ч;
- с гестационным возрастом менее 34 недель — по 1 супп. 3 р/сут через 8 ч.

Количество курсов:
- ОРВИ — 1 курс;
- пневмония (бактериальная — 1—2 курса, вирусная — 1 курс, хламидийная — 1 курс);
- сепсис — 2—3 курса;
- менингит — 1—2 курса;
- герпетическая инфекция — 2 курса;
- энтеровирусная инфекция — 1—2 курса;
- цитомегаловирусная инфекция — 2—3 курса;
- микоплазмоз — 2—3 курса.

Перерыв между курсами составляет 5 дней. Обычный курс лечения — 5 дней, но длительность терапии можно продлить.

У беременных женщин:
- с 28-й по 34-ю неделю гестации — Виферон-1 по 2 супп./сут через 12 ч через день (на курс 10 супп.);
- с 35-й по 40-ю неделю — Виферон-2 по 2 супп./сут с 12-часовым интервалом ежедневно в течение 5 дней.

Всего 7 курсов в течение 12 недель. Перерыв между курсами 7 дней. Продолжительность лечения определяется индивидуально.

При хронических вирусных гепатитах B, C, D у детей Виферон назначают из расчета 3 млн МЕ интерферона/м^2 поверхности тела 2 р/сут через 12 ч ежедневно первые 10 дней, далее — трижды в неделю через день в течение 6—12 месяцев. Продолжительность лечения определяется индивидуально.

Больным хроническим гепатитом (выраженная степень) и **циррозом печени** перед проведением плазмафереза и/или гемосорбции в течение 14 дней по 2 супп. ежедневно через 12 ч (детям до 7 лет — Виферон-1, детям старше 7 лет — Виферон-2).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к компонентам Виферона.
- Повышенная чувствительность к маслу какао.

Побочные эффекты

Не выявлены

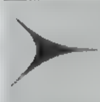
Передозировка

О случаях передозировки не сообщалось.

Взаимодействие

Хорошо сочетается с антибиотиками, химиопрепаратами, ГКС, иммуносупрессорами и другими ЛС, применяемыми при лечении перечисленных выше заболеваний

Регистрационное удостоверение:
№ Р000017/01-2000 от 14.07.2000



Вобэнзим (Wobenzym)

Mucos Pharma GmbH & Co. (Германия)

Ферментные, противовоспалительные, иммуномодулирующие средства

Форма выпуска и состав

Табл., п.о. кишечнорастворимой (драже)
1 табл. содержит:
панкреатин 100 мг, папаин 60 мг, бромелаин 45 мг, трипсин 24 мг, химотрипсин 1 мг, амилаза 10 мг, липаза 10 мг, рутозид 50 мг

Основные эффекты

- Обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим, фибринолитическим, антиагрегантным и вторично-аналгезирующим действием.
- Оказывает положительное воздействие на ход воспалительного процесса, улучшает рассасывание гематом и отеков.
- Положительно влияет на иммунологическую реактивность организма.
- Осуществляет стимуляцию функциональной активности моноцитов-макрофагов, естественных киллерных клеток, стимулирует противоопухолевый иммунитет, цитотоксические Т-лимфоциты, фагоцитарную активность клеток.
- Снижает выраженность побочных эффектов, связанных с приемом гормональных средств.
- Увеличивает концентрацию антибиотиков в плазме крови и очаге воспаления, таким образом повышая эффективность их применения, одновременно снижая нежелательные побочные эффекты антибиотикотерапии.

Показания

- **В составе комплексной терапии:**
  - гинекология: острые и хронические инфекции, аднексит (сальпингоофорит), мастопатии, эндометриоз, а также для снижения частоты и выраженности побочных эффектов гормональной терапии;
  - акушерство: гестоз, антифосфолипидный синдром, плацентарная недостаточность, лечение и профилактика тромбозов, тромбофлебитов.
- **В случае оперативных вмешательств:**
  - профилактика и лечение послеоперационных осложнений (воспалений, тромбозов, отеков), спаечной болезни.
- **Профилактика:**
  - вирусных инфекций и их осложнений, нарушений микроциркуляции, постстрессорных нарушений, а также срыва адаптационных механизмов;
  - предотвращение побочных эффектов заместительной гормональной терапии;
  - при хирургических вмешательствах с целью профилактики инфекционных осложнений и спаечной болезни.

Способ применения и дозы

Внутрь не менее чем за 30 мин до еды, не разжевывая, запивая водой (200 мл).

При высокой активности заболевания: 7—10 табл. 3 р/сут 2—3 недели. Далее: по 5 табл 3 р/сут, курс 2—3 месяца.

При средней активности заболевания: 5—7 табл. 3 р/сут 2—3 недели. Далее: по 3—5 табл 3 р/сут, курс 2—3 недели.

При хронических, длительно текущих заболеваниях: курсами 3—6 месяцев.

Повторные курсы и длительное лечение: по индивидуальным показаниям.

С целью повышения эффективности антибиотиков и профилактики дисбактериоза: по 5 табл 3 р/сут.

После прекращения курса антибиотиков по 3 табл. 3 р/сут, 2 недели.

Как терапия «прикрытия» во время проведения химио- и лучевой терапии: по 5 табл. 3 р/сут на весь курс терапии.

Противопоказания

- Индивидуальная непереносимость Вобэнзима.
- Заболевания, связанные с повышенной вероятностью кровотечений (гемофилия, тромбоцитопения и др.).
- Беременность и лактация не являются противопоказанием для применения ЛС, однако беременные женщины должны принимать Вобэнзим под контролем врача.

Побочные эффекты

- В большинстве случаев побочных эффектов не наблюдалось даже при длительном лечении высокими дозами.
- В отдельных случаях отмечаются тошнота, диарея, кожные высыпания в виде крапивницы, которые проходят при снижении дозы.
- Наблюдаются незначительные изменения консистенции и запаха кала.

Регистрационное удостоверение:
П № 011530/01 от 15.04.2005



Вокадин (Wokadin)

Вокхардт Лтд (Индия)

Повидон-йод (Povidone-iod)
Антисептические средства

Форма выпуска и состав

Табл. ваг.

1 табл. содержит:
активное вещество: повидон-йод 210 мг;
вспомогательные вещества: лактоза, кросповидон, магния стеарат, тальк очищенный

Механизм действия

Оказывает антисептическое — антибактериальное, противогрибковое и антипротозойное действие. Бактерицидный эффект обусловлен элементарным йодом, высвобождающимся из комплекса с поливинилпирролидоном. Йод связывается с аминогруппами клеточных белков и образует йодамины, белки при этом коагулируются, а клетки погибают.

Обладает широким спектром противомикробного действия, активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов, вирусов, простейших. При контакте с кожей и слизистыми оболочками элементарный йод высвобождается постепенно и равномерно (только 30% комплекса превращается в йодиды). Присутствие секрета не ослабляет воздействие Вокадина.

Показания

Местное лечение:

- кандидоза;
- трихомониаза;
- неспецифического вагинита.

Способ применения и дозы

Применять **интравагинально.**

При вагинитах: по 1 вагинальной табл. (200 мг) 2 р/сут в течение 7 дней.

При хронических и подострых вагинитах: по 1 вагинальной табл. (200 мг) 1 р/сут перед сном в течение 14 дней. В случае необходимости возможно продление курса.

Начинать применение Вокадина можно в любой фазе менструального цикла, включая и дни кровотечения, не применяя в этом случае тампоны.

Таблетку освобождают от оболочки, смачивают в воде и, после подмывания, вводят глубоко во влагалище.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к йоду.
- Гипертиреоз.
- Аденома щитовидной железы.
- Герпетиформный дерматит Дюринга.
- Почечная недостаточность.
- Одновременное использование радиоактивного йода.
- Беременность.
- Кормление грудью (на время лечения прекращают).
- Грудной возраст (недоношенные, новорожденные и грудные дети).

Предостережения, контроль терапии

- Перед систематическим применением необходимо провести пробное использование.
- Назначают только местно.

Побочные эффекты

- Аллергические проявления на йод.
- Местные реакции (зуд и гиперемия).

Взаимодействие

Нельзя комбинировать с другими антисептическими и дезинфицирующими средствами, в т.ч. ферментосодержащими мазями.

Регистрационное удостоверение:
П № 015118/02-2003 от 30.06.2003

Вольтарен® (Voltaren®)

Novartis Pharma (Франция)

Диклофенак (Diclofenac)
Нестероидные противовоспалительные средства, противоревматические средства

Форма выпуска

Табл., п.о., 25 и 50 мг
Табл. ретард 100 мг
Супп. рект. 25, 50 и 100 мг
Р-р д/ин. 25 мг/мл в амп.

Показания

- Воспалительные ревматические заболевания (все лекарственные формы).
- Дегенеративные ревматические заболевания и заболевания внесуставных тканей (все лекарственные формы).
- Посттравматический болевой синдром и послеоперационный болевой синдром, сопровождающийся отеком и воспалением (все лекарственные формы).
- Острый приступ подагры (таблетки, суппозитории, раствор для в/м введения)
- Дисменорея и аднексит (таблетки, таблетки ретард, суппозитории).
- Приступы мигрени (суппозитории, раствор для в/м введения).
- Почечная и желчная колика (раствор для в/м введения).
- В качестве вспомогательного лечения при тяжелых инфекциях уха, горла и носа (таблетки, суппозитории).

Способ применения и дозы

Взрослым: 75—150 мг/сут, в несколько приемов.

Раствор для в/м введения: по 75 мг (1 ампула) или в тяжелых случаях по 150 мг (максимальная доза) в сутки, не более 2 дней подряд.

Детям и подросткам от 6 до 15 лет включительно: 0,5—2 мг/кг/сут в виде таблеток, покры-

тых кишечно-растворимой оболочкой, по 25 мг или свечей по 25 мг.

Подросткам от 16 до 18 лет можно также назначать таблетки, покрытые кишечно-растворимой оболочкой, по 50 мг или свечи по 50 мг.

Противопоказания

- Язва желудка или кишечника.
- Повышенная чувствительность к диклофенаку или другим НПВС.
- Повышенная чувствительность к дисульфиту натрия (содержится в инъекционном растворе) или к другим компонентам.
- Проктит, геморрой, ректальное кровотечение (для применения суппозиториев).
- Препарат не назначают в III триместре беременности.

Предостережения, контроль терапии

- НПВС могут маскировать проявления инфекционных заболеваний и временно ингибировать агрегацию тромбоцитов.
- Побочные явления, отмечающиеся со стороны ЦНС, могут отрицательно повлиять на способность водить автомобиль и работать с механизмами.
- При длительном лечении рекомендуется регулярный контроль функции печени и картины периферической крови.
- Возможны реакции гиперчувствительности на дисульфит натрия (раствор для в/м введения).

С осторожностью назначать:

- при наличии анамнестических сведений или симптомов желудочно-кишечных заболеваний, бронхиальной астмы, нарушений функции печени, сердца или почек;
- в периоды беременности и кормления грудью;
- при порфирии;
- у лиц пожилого возраста;
- при уменьшении объема циркулирующей плазмы;
- при одновременном применении с препаратами лития, дигоксином, метотрексатом, циклоспорином, диуретиками, антикоагулянтами, оральными противодиабетическими средствами, хинолоновыми производными.

Побочные эффекты

Иногда:

- желудочно-кишечные расстройства;
- головная боль, головокружение;
- вертиго;
- кожные сыпи;
- повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови;
- местные реакции после в/м инъекции.

Редко:

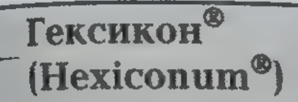
- язва желудка или кишечника;
- желудочно-кишечное кровотечение;
- нарушения функции почек;
- гепатит;
- реакции гиперчувствительности.

В отдельных случаях:

- панкреатит;
- появление в кишечнике диафрагмоподобных стриктур;
- асептический менингит;
- пневмонит;
- мультиформная эритема;
- синдром Стивенса—Джонсона;
- синдром Лайелла;
- эритродермия;
- пурпура;
- нарушения кроветворения;
- сердечно-сосудистые нарушения;
- нарушения чувствительности или зрения.

Регистрационные удостоверения:
П № 011889/03-2000 (табл. ретард)
П № 015266/01 (табл., п.о. кишечнорастворимой)
П № 01066/01-2001 (супп.)
П № 011889/04 (р-р для в/м введ.)





Гексикон® (Hexiconum®)

ОАО «Нижфарм» (Россия)

Хлоргексидин (Chlorhexidine)
Противомикробные и противопротозойные средства

Форма выпуска и состав

Супп. ваг.
1 супп. содержит:
хлоргексидина биглюконата 0,016 г, полиэтиленоксидной основы (полиэтиленоксида 1500, полиэтиленоксида 400) достаточное количество до получения суппозитория массой от 2,94 до 3,25 г

Фармакологические свойства

Гексикон® — антисептическое средство для местного применения. Активен в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, в т.ч. *Treponema pallidum*, *Chlamidia* spp., *Ureaplasma* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*. К Гексикону® слабочувствительны некоторые штаммы *Pseudomonas* spp., *Proteus* spp., а также устойчивы кислотоустойчивые формы бактерий, споры бактерий. Гексикон® не нараушает функциональную активность лактобацилл. Гексикон® сохраняет активность (хотя и несколько пониженную) в присутствии крови, гноя.

Гексикон® в качестве основы содержит полиэтиленоксиды (ПЭО) (98% ПЭО 1500 и 2% ПЭО 400) — водорастворимые производные полимеризации окиси этилена. Благодаря высокой молекулярной массе ПЭО обладают выраженным дегидратирующим действием. В присутствии ПЭО повышается антимикробная активность антисептиков. Водорастворимая основа суппозитория, обладающая высокой осмотической активностью и слабым бактерицидным действием, призвана активно адсорбировать экссудат, способствовать подавлению роста микробов в очаге воспаления и обеспечивать более быстрое проникновение лекарственных веществ в ткани.

Механизм действия

Соли хлоргексидина диссоциируют в физиологической среде, и освобождающиеся при этом катионы связываются с отрицательно заряженными оболочками бактерий. Даже в низких концентрациях хлоргексидин способен вызывать нарушение осмотического равновесия бактериальных клеток, потерю ими калия и фосфора, что служит основой бактерицидного эффекта хлоргексидина. Нарушение осмотического давления внутри микробной клетки является главным механизмом, определяющим бактерицидное действие Гексикона®.

Фармакокинетика

Практически не всасывается из ЖКТ. После случайного проглатывания 300 мг C_{max} достигается через 30 мин и составляет 0,206 мкг/л. Выводится в основном с каловыми массами (90%), менее 1% выделяется почками.

Показания

- Профилактика инфекций, передаваемых половым путем (сифилис, гонорея, трихомониаз, хламидиоз, уреаплазмоз).
- Лечение острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний влагалища (специфические, неспецифические, смешанные инфекции), бактериального вагинита, хронических экзо- и эндоцервицитов.
- Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений перед родами, проведением гинекологических вмешательств (искусственное прерывание беременности, установка и удаление внутриматочной спирали, диатермокоагуляция шейки матки, гистеросальпингография и др.).

Способ применения и дозы

Применяют **интравагинально**. Перед применением суппозиторий освобождают от контурной упаковки.

Для лечения: по 1 суппозиторию 2 р/сут в течение 7—10 дней.

Для профилактики венерических заболеваний: 1 суппозиторий не позднее 2 ч после незащищенного полового акта (независимо от фазы менструального цикла).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам Гексикона®.

Предостережения, контроль терапии

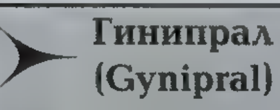
- **Применение при беременности и лактации**: не противопоказан при беременности и в период лактации.

- Гексикон® не совместим с детергентами, содержащими анионную группу (сапонины, натрия лаурилсульфат, натрия карбоксиметилцеллюлоза), а также мылом.
- Туалет наружных половых органов с использованием мыла и мыльных растворов не влияет на эффективность и переносимость суппозиториев вагинальных Гексикон®, т.к. они применяются интравагинально.

Побочные эффекты

- Крайне редко вызывает аллергические реакции, проходящие после отмены Гексикона®.

Регистрационное удостоверение:
№ 001901/01-2002 от 29.11.2002



Гинипрал (Gynipral)

Nycomed Austria GmbH (Австрия)

Гексопреналин (Hexoprenaline)
Токолитики

Форма выпуска

Табл.
Р-р для в/в введ.

Основные эффекты

- Селективный β_2-адреномиметик, снижает тонус, частоту и силу сокращений миометрия, как самопроизвольных, так и вызванных окситоцином.
- Гинипрал позволяет продлить беременность до нормального срока, во время родов нормализует чрезмерно сильные или нерегулярные схватки.

Показания

Парентерально:

- острый токолиз:
  - — острая внутриматочная асфиксия;
  - — иммобилизация матки перед кесаревым сечением;
  - — перед поворотом плода из поперечного положения;
  - — при пролапсе пуповины;
  - — при осложненной родовой деятельности;
  - — при преждевременных родах (экстренно);
- массивный токолиз:
  - — преждевременные родовые схваты при сглаженной шейке матки и/или раскрытии зева матки;
- длительный токолиз:
  - — профилактика преждевременных родов при усиленных или учащенных схватках без сглаживания шейки или раскрытия зева матки;
  - — иммобилизация матки до, во время и после Cerclage-операции.

Энтерально:

- угроза преждевременных родов.

Способ применения и дозы

Дозы подбирают индивидуально.

При токолизе: инфузии, при остром и массивном — вначале обычно болюсом.

При угрозе преждевременных родов начинают прием таблеток за 1—2 ч до окончания инфузии: по 1 табл. сначала каждые 3 ч, а затем каждые 4—6 ч (4—8 в сутки).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к компонентам Гинипрала.
- Гипертиреоз.
- Сердечно-сосудистые заболевания с нарушением сердечного ритма, миокардит, пороки сердца, артериальная гипертензия.
- Тяжелые заболевания печени и почек.
- Закрытоугольная глаукома.
- Маточные кровотечения, преждевременная отслойка плаценты.
- Внутриматочные инфекции.
- I триместр беременности.
- Лактация.

Побочные эффекты

- Гинипрал хорошо переносится, нежелательные симптомы быстро исчезают после его отмены. Возможны:
  - — головная боль, беспокойство, тремор, головокружение;
  - — небольшая тахикардия, снижение АД (особенно диастолического), желудочковые экстрасистолы, боль в области сердца; у плода ЧСС обычно остается неизменной или изменяется незначительно;
  - — увеличение активности трансаминаз в крови, торможение перистальтики кишечника, редко — атония, тошнота и рвота;
  - — снижение диуреза, особенно в начале лечения;
  - — увеличение содержания сахара в крови (при сахарном диабете эффект сильнее), потливость, снижение содержания калия в крови в начале лечения (нормализуется при продолжении терапии), у новорожденных возможны гипогликемия и ацидоз.
- При сопутствующей бронхиальной астме, при гиперчувствительности к сульфитам отмечались аллергические реакции (диарея, затрудненное дыхание, нарушение и потеря сознания, бронхоспазм, анафилактический шок); у новорожденных — острый бронхоспазм, анафилактический шок.

Передозировка

Симптомы: значительное возрастание частоты сердечных сокращений, тремор, головная боль, потливость.

Лечение: отмена или уменьшение дозы Гинипрала, в тяжелых случаях — неселективные β-адреноблокаторы.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
β-блокаторы	Ослабление или нейтрализация действия Гинипрала
Симпатомиметики, средства для наркоза	Усиление нежелательных реакций сердечно-сосудистой системы
Гипогликемические средства	Ослабление их действия на фоне Гинипрала
Алкалоиды спорыньи, антидепрессанты, минералокортикоиды, препараты, содержащие кальций и витамин D	Не рекомендуется сочетать с Гинипралом
Метилксантины	Усиление действия Гинипрала
Глюкокортикоиды	Снижение накопления гликогена в печени
Растворы других средств	С раствором Гинипрала возможна фармацевтическая несовместимость (кроме растворов хлорида натрия 0,9% и 5% глюкозы)

Регистрационные удостоверения:
№ 015664/01 от 26.05.2004 (табл.)
№ 015664/02 от 26.05.2004 (р-р)



Гино-Тардиферон® (Gyno-Tardyferon®)

Pierre Fabre Medicament Production (Франция)

Железа сульфат/фолиевая кислота
(Ferrous sulfate/Folic acid)
Железа препараты с витамином

Форма выпуска и состав

Табл., п.о., пролонгированного действия
1 табл. содержит:
ядро таблетки:
активное вещество: железа (Fe^{2+}) сульфат × $1^1/_2 H_2O$ 256,3 мг (соответствует 80 мг железа); вспомогательные вещества: аскорбиновая кислота 30 мг, мукопротеоза (безводная) 80 мг, картофельный крахмал 2 мг, эудрагит S 20,82 мг, дибутилфталат 2,08 мг, повидон 17 мг, тальк 22 мг, магния стеарат 2 мг, касторовое масло 6,5 мг, магния трисиликат до 495 мг;
оболочка таблетки:
активное вещество: фолиевая кислота 0,35 мг; вспомогательные вещества: тальк 2 мг, титана диоксид 16 мг, пчелиный воск белый 0,18 мг, твердый парафин 0,05 мг, эудрагит S 2,5 мг, сахароза до 710 мг

Механизм действия

Комбинированное антианемическое средство, действие которого обусловлено свойствами компонентов, входящих в его состав.

Железа сульфат — соль железа, микроэлемента, необходимого для синтеза гемоглобина. Железо входит в состав гемоглобина, миоглобина и ряда ферментов. При применении железа в виде солей происходит быстрое восполнение его дефицита в организме, что приводит к постепенной регрессии клинических (слабость, утомляемость, головокружение, тахикардия, болезненность и сухость кожи) и лабораторных симптомов анемии.

Фолиевая кислота необходима для нормального созревания мегалобластов и образования нормобластов. Стимулирует эритропоэз, участвует в синтезе аминокислот, нуклеиновых кислот, пуринов и пиримидинов, в обмене холина. При беременности защищает организм от действия тератогенных факторов.

Мукопротеоза, являясь природной высокомолекулярной фракцией, получаемой из слизистой оболочки кишечника животных и имеющей определенное содержание аминосахаров и органически связанного сульфата, обеспечивает лучшую переносимость ЛС со стороны ЖКТ и повышает биодоступность ионов железа.

Аскорбиновая кислота способствует улучшению абсорбции железа.

Специальная нейтральная оболочка таблеток обеспечивает всасывание активных компонентов, главным образом из верхнего отдела тонкой кишки. Отсутствие местного раздражающего действия на слизистую оболочку желудка способствует хорошей переносимости средства со стороны ЖКТ.

Фармакокинетика

После приема внутрь железо **абсорбируется** из ЖКТ. Биодоступность железа составляет 10—30%. Постепенное высвобождение железа позволяет пролонгировать его абсорбцию, преимущественно в дистальном отделе тонкого кишечника. Фолиевая кислота абсорбируется в основном из верхних отделов ЖКТ (двенадцатиперстной кишки).

Связь железа с белками плазмы — 90% и более. Депонируется в виде ферритина или гемосидерина в клетках системы фагоцитирующих макрофагов, незначительное количество — в виде миоглобина в мышцах. Связывание фолиевой кислоты с белками плазмы составляет 64%; биотрансформация происходит в печени.

Железо **выводится** с калом, мочой и потом. Фолиевая кислота выводится главным образом почками, частично — через кишечник.

Показания

- Лечение и профилактика железодефицитной анемии различной этиологии (в т.ч. при беременности, нарушениях абсорбции железа из ЖКТ, длительных кровотечениях, неполноценном и несбалансированном питании).

Способ применения и дозы

При легком течении анемии назначают по 1 табл. ежедневно перед завтраком; **при среднетяжелом течении анемии** — по 1 табл. 2 р/сут; **при тяжелом течении анемии** — по 1 табл. 3 р/сут в течение нескольких недель (в среднем 4—5 недель) — до восстановления нормального уровня гемоглобина. После восстановления нормального уровня гемоглобина прием ЛС должен продолжаться 2—3 месяца для восполнения запасов железа.

Для профилактики дефицита железа и фолиевой кислоты при беременности и в период лактации назначают по 1 табл. ежедневно во II и III триместрах и послеродовом периоде во время кормления грудью.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам Гино-Тардиферона®.
- Анемии, не связанные с дефицитом железа или фолиевой кислоты (гемолитические анемии, мегалобластная анемия, связанная с изолированным дефицитом витамина B_{12}).
- Повышенное содержание железа в организме (гемосидероз).
- Нарушение механизмов утилизации железа (анемия, вызванная отравлением свинцом, сидероахрестическая анемия).
- Стеноз пищевода и/или обструктивные изменения ЖКТ.
- Детский возраст (младше 18 лет).

Предостережения, контроль терапии

- Перед началом терапии Гино-Тардифероном® необходимо определение содержания железа и ферритина в сыворотке крови.
- В период приема Гино-Тардиферона® может наблюдаться темное окрашивание стула, что обусловлено выведением невсосавшегося железа и не имеет клинического значения.

С осторожностью назначать при:

- воспалительных заболеваниях кишечника;
- алкоголизме;
- печеночной или почечной недостаточности.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота, боли в эпигастрии, диарея, запоры (редко).

Передозировка

Симптомы: возможно усиление проявлений описанных побочных эффектов.

Лечение: промывание желудка 1% водным раствором натрия бикарбоната, симптоматическая терапия. Антидот — дефероксамин.

Взаимодействие

Снижают всасывание: антацидные ЛС, препараты кальция, этидроновая кислота, ЛС, снижающие кислотность желудочного сока (в т.ч. циметидин, ЛС, содержащие карбонаты, гидрокарбонаты, фосфаты, оксалаты), панкреатин, панкреолипаза, кофе, чай, молоко, овощи, хлебные злаки, яичный желток (препараты железа следует принимать за 1 ч до или 2 ч после их употребления).

Повышают всасываемость: аскорбиновая кислота, этанол (в т.ч. увеличивает риск возникновения токсических осложнений).

Гино-Тардиферон® снижает абсорбцию фторхинолонов, пеницилламина, тетрациклинов, в больших дозах снижает абсорбцию препаратов цинка (их рекомендуется принимать за 2 ч до или 2 ч после приема препарата железа).

Регистрационное удостоверение:
№ ЛС-000300 от 20.05.2005



Гинофорт® (Gynofort®)

Гедеон Рихтер А.О. (Венгрия), произведено КВ Фармасютикал Ко. (США)

Бутоконазол (Butoconazole)
Противогрибковые средства

Форма выпуска и состав

Крем ваг. 5 г в полипропиленовом аппликаторе
Состав:
активное вещество: бутоконазола нитрат 20 мг/г;
вспомогательные вещества: сорбитол, масло минеральное, глицерола моностеарат, полиглицерил-3-олеат, воск, кремния диоксид коллоидный, динатрия эдетат, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, пропиленгликоль, вода

Фармакодинамика

Бутоконазола нитрат, производное имидазола, обладает фунгицидной активностью против грибов *Candida, Trichophyton, Microsporum, Epidermaphyton* и некоторых грамположительных бактерий. Наиболее эффективен при кандидозах.

Блокируя в клеточной мембране образование эргостерола из ланостерола, увеличивает проницаемость мембраны, что приводит к лизису клетки гриба.

Вагинальный крем является эмульсией типа «вода в масле», поэтому придает биоадгезивное свойство носителю бутоконазола. При интравагинальном применении бутоконазол находится на слизистой влагалища в течение 4—5 дней.

Фармакокинетика

Крем обладает высоким биоадгезивным свойством. При интравагинальном введении абсорбируется около 1,7% введенной дозы. Максимальная концентрация в крови достигается через 13 ч и составляет 2—18,6 нг/мл.

Бутоконазол подвергается интенсивному метаболизму, частично выводится с мочой и желчью.

Показания

- Кандидоз влагалища, вызванный *Candida albicans*.

Способ применения и дозы

Интравагинально.

Лечение состоит из однократного применения содержимого одного аппликатора (около 5 г), вводимого во влагалище в любое время суток.

В случае персистирования симптомов заболевания следует повторить микробиологическое исследование.

Указания по применению аппликатора:

- удалить фольгу с упаковки и извлечь аппликатор. Не удалять специальный колпачок, помещенный на аппликатор. Крепко держа аппликатор одной рукой и потянув другой за кольцо, вытянуть из аппликатора поршень до предела. Аппликатор предназначен для однократного применения. Нельзя использовать аппликатор, если колпачок удален. Нельзя нагревать аппликатор перед применением;
- осторожно ввести аппликатор как можно глубже во влагалище;
- медленно надавливая на поршень, выдавить из аппликатора крем;
- удалить пустой аппликатор из влагалища и выбросить его.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата.
- Период беременности и лактации.

Предостережения, контроль терапии

- Если клинические признаки инфекции сохраняются после завершения лечения, следует провести повторное микробиологическое исследование для выявления возбудителя и подтверждения диагноза.
- Появление раздражения слизистой влагалища или болезненных ощущений, служит показанием к прекращению лечения кремом.
- При случайном попадании препарата внутрь следует провести промывание желудка.
- Применение бутоконазола **во время беременности и в период лактации** возможно только в том случае, если потенциальная польза для беременной значительно превосходит по значимости вред, причиняемый плоду или ребенку.

Побочные эффекты

- Жжение.
- Зуд, болезненность и отек стенки влагалища.
- Боли/спазмы в нижней части живота.

Взаимодействие

Крем Гинофорт содержит минеральное масло, повреждающее изделия из латекса или резины (в т.ч. презервативы или внутривлагалищные диафрагмы), поэтому в течение 72 ч после применения Гинофорта® не рекомендуется использовать вышеуказанные средства контрацепции.

Регистрационное удостоверение:
П № 015895/01 от 10.11.2004





Диане-35 (Diane-35)

Шеринг АГ (Германия)

Этинилэстрадиол/ципротерон
(Ethinylestradiol/Cyproterone)
Контрацептивные средства
с антиандрогенными свойствами

Форма выпуска

Драже д/пр. внутрь

Основные эффекты

- Низкодозированный монофазный пероральный комбинированный контрацептив с антиандрогенной активностью.
- Диане-35 оказывает эстрогенное, антиандрогенное, гестагенное, контрацептивное действие:
  - — овуляция ингибируется на гипоталамо-гипофизарном уровне;
  - — увеличивается вязкость шеечной слизи, что затрудняет проникновение сперматозоидов в полость матки;
  - — эндометрий не готовится к имплантации яйцеклетки;
  - — снижается усиленная деятельность сальных желез, исчезают угри и себорея, уменьшается выпадение волос;
  - — уменьшаются симптомы легких форм гирсутизма;
  - — менструации становятся регулярными, уменьшается их интенсивность (снижается риск анемии), болевые ощущения слабеют или исчезают.

Показания

- Контрацепция при явлениях андрогенизации.
- Андрогензависимые гиперандрогенные заболевания: акне, себорея, алопеция, легкие формы гирсутизма.

Способ применения и дозы

Ежедневно **внутрь** в одно и то же время по 1 драже в течение 21 дня. Прием возобновляют после 7 дней перерыва. В случае пропуска очередного драже необходимо принять его в течение последующих 12 ч, а следующее — в обычное время. При интервале более 36 ч надежность контрацепции снижается.

Начинают с 1-го дня менструации, но при замене на Диане-35 других гормональных контрацептивов не следует делать перерывов в применении средств. После аборта в I триместре беременности прием начинают немедленно, во II — на 21—28-й дни, как и после родов.

Лечение явлений андрогенизации длительное: после исчезновения симптомов требуется дополнительно 3—4 цикла терапии; при рецидиве — повторные курсы.

С помощью Диане-35 можно отсрочить начало менструации, перенести его на другой день недели.

Противопоказания

- Тромбозы, состояния, предшествующие тромбозам (в т.ч. в анамнезе).
- Стенокардия, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения, неконтролируемая артериальная гипертензия.
- Множественные или тяжелые факторы риска тромбозов.
- Мигрень с очаговыми неврологическими симптомами (в т.ч. в анамнезе).
- Сахарный диабет с микроангиопатиями.
- Панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией (в т.ч. в анамнезе).
- Заболевания или выраженные нарушения функции печени.
- Опухоли печени (в т.ч. в анамнезе).
- Гормонозависимые злокачественные новообразования или подозрение на них.
- Вагинальное кровотечение неясного генеза.
- Панкреатит с тяжелой гипертриглицеридемией.
- Беременность или подозрение на нее.
- Грудное вскармливание (во время приема Диане-35 его отменяют).
- Гиперчувствительность к компонентам Диане-35.

Побочные эффекты

Развиваются в первые месяцы приема Диане-35 и уменьшаются со временем:

- головная боль;
- гастралгия;
- тошнота, рвота;
- нагрубание молочных желез, выделения из них;
- повышение массы тела;
- изменение либидо;
- снижение настроения;
- межменструальное кровотечение;
- кожная сыпь;

- нарушение зрения;
- снижение слуха;
- тромбофлебит,
- тромбоэмболия;
- хлоазма

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, метроррагия.
Лечение: симптоматическое.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Индукторы ферментов печени	Прорывные кровотечения, снижение эффективности контрацепции
Ампициллины и тетрациклины	Снижение контрацептивной защиты

Регистрационное удостоверение:
П № 012240/01-2000 от 18.09.2000



Диферелин (Diphereline)

Ипсен Фарма Биотек (Франция)

Трипторелин (Triptorelin)
Противоопухолевые средства, гонадотропин-рилизинг гормона аналог

Форма выпуска и состав

Лиоф. д/приг. суспензии пролонгированного действия для в/м введ.
1 фл. содержит:
активное вещество: трипторелин 3,75 мг;
вспомогательные вещества: сополимер DL-молочной и гликолевой кислот, маннитол, кармелоза натрия, полисорбат-80;
состав растворителя: маннитол и вода д/ин.

Механизм действия

Трипторелин является синтетическим декапептидом, аналогом природного гонадотропин-рилизинг гормона (высвобождающего гонадотропин).

После короткого начального периода стимуляции гонадотропной функции гипофиза трипторелин подавляет секрецию гонадотропина и, соответственно, функцию яичек и яичников. Постоянное применение Диферелина ингибирует секрецию эстрогенов яичниками до состояния менопаузы, а также снижает секрецию тестостерона, концентрации которого могут достигать показателей, наблюдаемых после хирургической кастрации.

Фармакокинетика

После в/м введения пролонгированной формы Диферелина имеет место начальная стадия быстрого высвобождения лекарственного вещества с последующим замедленным высвобождением трипторелина ($C_m = 0{,}32 \pm 0{,}12$ нг/мл), при котором среднее значение составляет $46{,}6 \pm 7{,}1$ мкг/день. Биодоступность составляет около 53% за 1 месяц.

Показания

- Рак предстательной железы.
- Преждевременное половое созревание.
- Эндометриоз.
- Фибромиома матки.
- Женское бесплодие (в программе экстракорпорального оплодотворения).

Способ применения и дозы

Вводят только в/м.

Рак предстательной железы: Диферелин вводится в дозе 3,75 мг каждые 4 недели длительно.

Преждевременное половое созревание: 3,75 г каждые 28 дней (дети весом более 20 кг), 1,875 г каждые 28 дней (дети весом менее 20 кг).

Эндометриоз: в первые 5 дней менструального цикла в дозе 3,75 мг каждые 4 недели. Лечение не более 6 месяцев.

Женское бесплодие: Диферелин вводится на второй день цикла в дозе 3,75 мг. Связь с гонадотропинами должна контролироваться после десенсибилизации гипофиза (концентрация эстрогенов в плазме крови менее 50 пкг/мл обычно определяется через 15 дней после инъекции Диферелина).

Фибромиома матки: лечение начинается в первые 5 дней менструального цикла. Введение Диферелина должно проводиться каждые 4 недели в дозе 3,75 мг. Длительность курса лечения — 3 месяца для пациенток, готовящихся к операции, и до 6 месяцев — для пациенток, которым оперативное лечение не показано.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к Диферелину или другим аналогам гонадотропин-рилизинг гормона.
- Беременность и период кормления грудью.
- С осторожностью — остеопороз.

Предостережения, контроль терапии

- В начале лечения может наблюдаться усиление клинических симптомов, в связи с чем следует с осторожностью назначать Диферелин больным раком предстательной железы, подверженным риску развития мочеточниковой непроходимости или сдавления спинного мозга. У данных пациентов следует осуществлять тщательный мониторинг в течение первого месяца терапии.
- Необходимо тщательно мониторировать уровень стимуляции цикла при экстракорпоральном оплодотворении, чтобы выявить пациенток

с риском развития синдром гиперстимуляции яичников, поскольку выраженность и частота проявлений синдрома может зависеть от режима дозирования гонадотропина. При необходимости введение хорионического гонадотропина человека следует прекратить.

- До начала терапии Диферелином необходимо подтвердить отсутствие беременности.

Побочные эффекты

- Аллергические реакции, такие как крапивница, сыпь, зуд и очень редко отек Квинке.
- Описаны несколько случаев тошноты, рвоты, увеличения массы тела, повышения АД, повышенной эмоциональной лабильности, нарушения зрения, болей в месте инъекции и повышения температуры тела, ощущения «приливов».
- Длительное применение аналогов гонадотропин-рилизинг гормона может привести к деминерализации костей и является возможным фактором риска развития остеопороза.
- У мужчин — снижение потенции, опухание и болезненность грудных желез (наблюдаются редко). В начале лечения больные раком предстательной железы могут испытывать временное усиление болей в костях, пораженных метастазами (лечение симптоматическое). Отмечаются отдельные случаи непроходимости мочеточников и симптомов, связанных с компрессией метастазами спинного мозга (проходят через 1—2 недели). Также в этот период может наблюдаться временное повышение активности кислой фосфатазы в плазме крови.
- У женщин — потливость и изменение либидо, головная боль, депрессия, сухость слизистой влагалища и изменение размера молочных желез.
- При применении Диферелина в комбинации с гонадотропином сообщалось о случаях развития синдрома гиперстимуляции яичников.
- При лечении преждевременного полового созревания у девочек могут наблюдаться кровянистые выделения из влагалища.
- Длительное применение может вызвать гипогонадотропную аменорею. После прекращения лечения функция яичников восстанавливается, и овуляция происходит в среднем на 58-й день после последней инъекции Диферелина. Первая менструация наступает на 70-й день после последней инъекции Диферелина.

Передозировка

Случаи передозировки неизвестны.

Взаимодействие

Не описано.

Регистрационное удостоверение:
№ 011452/01-1999 от 28.10.1999



Дифлазон (Diflazon)

KRKA (Словения)

Флуконазол (Fluconazole)
Противогрибковые средства

Форма выпуска

Капс. 50 и 150 мг
Р-р д/инф. 200 мг/100 мл

Показания

- Вагинальный кандидоз (острый и рецидивирующий).
- Системный кандидоз у больных с нейтропенией или без, включая диссеминированный кандидоз (в т.ч. хронический) и другие формы прогрессирующей кандидозной инфекции.
- Кандидозы слизистых оболочек.
- Криптококкоз, включая криптококковый менингит, грибковые инфекции других органов (легкие, кожа).
- Дерматомикозы (особенно тяжелые, резистентные к местной терапии).
- Профилактика кандидоза перед миелотрансплантацией и/или перед лечением цитостатиками либо радиотерапией.

Способ применения и дозы

Вагинальный кандидоз: однократно 150 мг.

Системный кандидоз: у пациентов без нейтропении и стабильных больных с нейтропенией — 400 мг/сут в 1-й день, далее 200—400 мг/сут, не менее 3 недель после получения отрицательной гемокультуры. В тяжелых случаях — до 800 мг/сут.

Кандидоз слизистых оболочек: 50—100 мг/сут. При первом эпизоде заболевания — 7—14 дней; 3 недели — при иммунодефиците. В тяжелых случаях — 30 дней по 100—200 мг/сут.

Криптококковый менингит при СПИДе: 400 мг/сут в 1-й день, далее 200—400 мг/сут 6—8 недель.

Поддерживающая терапия при СПИДе и криптококковом менингите: 200 мг/сут.

Дерматомикозы: 50 мг/сут или 150 мг/нед 2—4 недели; 6 недель — при дерматофитии стоп.

Для профилактики кандидоза перед миелотрансплантацией и/или перед лечением цитостатиками либо радиотерапией: 50—400 мг/сут, далее коррекция дозы.

Угроза нейтропении: введение начинают за несколько дней до предполагаемого развития нейтропении и продолжают 7 дней (минимум) после повышения количества нейтрофилов свыше 1000/мм^3.

Гемодиализ: после каждого сеанса — дополнительно однократно 50 мг.

Перитонеальный диализ: 150 мг на 2 л диализата с интервалом в 2 дня.

Дифлазон назначают **детям**, проводя соответствующую возрасту и весу корректировку доз.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к компонентам Дифлазона
- Беременность и лактация.

Предостережения, контроль терапии

- Необходимо следить за уровнем печеночных ферментов.
- Беременным женщинам Дифлазон назначается, если польза для матери превышает риск для плода
- Кормление грудью при лечении следует прекратить
- Дифлазон не влияет на психомоторную активность.

С осторожностью назначать:

- при нарушении функции почек или печени.

Побочные эффекты

- Тошнота, метеоризм, рвота, боли в животе, диарея
- Головная боль, судороги, алопеция.
- Кожная гиперчувствительность (сыпь, анафилаксия, ангионевротический отек).
- Лейкопения, тромбоцитопения, повышение активности печеночных ферментов и тяжелые нарушения функции печени.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, диарея; в более тяжелых случаях судороги.

Лечение: промывание желудка, форсированный диурез и симптоматическая терапия

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Терфенадин, цисаприд, астемизол, индинавир, мидазолам, теофиллин, фенитоин, циклоспорин, зидовудин	Повышаются концентрации этих ЛС в крови, увеличивает риск побочных реакций
Кумариновые производные	Увеличивается протромбиновое время
Производные сульфонилмочевины	Замедление их выведения, возможна гипогликемия
Гидрохлоротиазид	Увеличение концентрации флуконазола в плазме
Рифампицин	Ускорение элиминации флуконазола

Регистрационное удостоверение:
№ 013210/02 от 12.04.2004

Дюфастон® (Duphaston®)

Solvay Pharmaceuticals (Нидерланды)

Дидрогестерон (Dydrogesterone)
Эстрогены, гестагены; их гомологи и антагонисты

Форма выпуска и состав

Табл., п.о. пленочной
1 табл. содержит:
активное вещество: дидрогестерон 10 мг;
вспомогательные вещества: лактоза, желатин, крахмал, тальк, магния стеарат

Основные эффекты

- Дидрогестерон представляет собой прогестаген, эффективный при приеме внутрь, который полностью обеспечивает наступление фазы секреции в эндометрии, снижая тем самым риск гиперплазии эндометрия и/или канцерогенеза, повышенный под действием эстрогена.
- Показан во всех случаях дефицита эндогенного прогестерона.
- Дидрогестерон не обладает эстрогенной, андрогенной, термогенной, анаболической или кортикоидной активностью.

Показания

- **Прогестероновая недостаточность.** Для лечения таких состояний, характеризующихся дефицитом прогестерона, как:
  - — эндометриоз;
  - — бесплодие, обусловленное лютеиновой недостаточностью;
  - — угрожающий или привычный аборт, связанный с установленным дефицитом прогестерона;
  - — предменструальный синдром;
  - — дисменорея;
  - — нерегулярные менструации;
  - — вторичная аменорея;
  - — дисфункциональные маточные кровотечения.
- **Заместительная гормональная терапия.** Для нейтрализации пролиферативного действия эстрогенов на эндометрий в рамках заместительной гормональной терапии у женщин с расстройствами, обусловленными естественной или хирургической менопаузой при интактной матке.

Способ применения и дозы

Эндометриоз: 10 мг 2—3 р/сут с 5-го по 25-й день цикла и/или непрерывно.

Бесплодие: 10 мг 2 р/сут с 11-го по 25-й день цикла. Лечение следует проводить непрерывно в течение 3—6 следующих друг за другом циклов и более. Лечение рекомендуется продолжать в первые месяцы беременности так, как это рекомендовано при обычном аборте.

Угрожающий аборт: 40 мг однократно, затем по 10 мг через каждые 8 ч до исчезновения симптомов. После исчезновения симптомов лечение эффективной дозой продолжают 1 неделю. Затем дозу Дюфастона постепенно снижают. Если при этом симптомы возникают вновь, то лечение должно быть продолжено с использованием предыдущей эффективной дозы.

Привычный аборт: 10 мг 2 р/сут до 20-й недели беременности.

Предменструальный синдром: 10 мг 2 р/сут с 11-го по 25-й день цикла.

Дисменорея: 10 мг 2 р/сут с 5-го по 25-й день цикла.

Нерегулярные менструации: 10 мг 2 р/сут с 11-го по 25-й день цикла.

Аменорея: эстрогенное ЛС 1 р/сут с 1-го по 25-й день цикла вместе с 10 мг Дюфастона 2 р/сут с 11-го по 25-й день цикла.

Дисфункциональные маточные кровотечения (для остановки кровотечения): 10 мг 2 р/сут в течение 5—7 дней в сочетании с эстрогенами.

Дисфункциональные маточные кровотечения (для предупреждения кровотечения): 10 мг 2 р/сут с 11-го по 25-й день цикла.

Заместительная гормональная терапия в сочетании с эстрогенами: при непрерывной схеме приема эстрогенов — по 1 табл. дидрогестерона 10 мг/сут в течение 14 дней в рамках 28-дневного цикла.

Если биопсия или УЗИ свидетельствуют о неадекватной реакции на прогестагенный Дюфастон, суточная доза дидрогестерона должна быть повышена до 20 мг.

Противопоказания

- Индивидуальная непереносимость дидрогестерона и других компонентов, входящих в состав Дюфастона.
- Синдром Дубина—Джонсона.
- Синдром Ротора.

Предостережения, контроль терапии

- У некоторых больных могут наблюдаться прорывные кровотечения, которые, однако, могут быть предотвращены путем увеличения дозы Дюфастона.
- Заместительная гормональная терапия не должна назначаться без предварительного общего медицинского обследования, включая гинекологический осмотр. Рекомендуется регулярное проведение маммографии. Аномальные кровотечения и патологические изменения, выявленные при гинекологическом осмотре, могут служить показанием к исследованию эндометрия.
- Дюфастон может применяться во время беременности и лактации.
- Дидрогестерон выделяется с материнским молоком. Грудное вскармливание во время приема Дюфастона не рекомендуется.
- Не влияет на способность управлять автомобилем или работать на станках и механизмах.

Побочные эффекты

- В редких случаях возможно возникновение прорывных кровотечений, которые можно предотвратить увеличением дозы Дюфастона.
- За время клинического применения Дюфастона не было обнаружено других побочных действий, в т.ч. вирилизующего эффекта.

Передозировка

Симптомы: до сих пор не зарегистрировано никаких сообщений о симптомах передозировки.

Лечение: при значительной передозировке рекомендуется промывание желудка. Специфического антидота не существует, и лечение должно быть симптоматическим.

Взаимодействие

Случаи несовместимости и взаимодействия с другими ЛС не известны.

Индукторы микросомальных ферментов печени, такие как фенобарбитал, могут ускорять метаболизм Дюфастона и ослаблять его действие.

Регистрационное удостоверение:
П № 011987/01-2000 от 23.06.2000



Жанин (Jeanine)

Йенафарм ГмбХ и Ко. КГ, компания группы Шеринг (Германия)

Этинилэстрадиол/диеногест
(Ethinylestradiol/Dienogest)
Контрацептивные средства
(эстроген + прогестоген)

Форма выпуска

Драже

Основные эффекты

- Низкодозированное монофазное пероральное комбинированное эстроген-гестагенное средство.
- Под его действием:
  - — овуляция подавляется на гипоталамо-гипофизарном уровне;
  - — увеличивается вязкость шеечной слизи, что затрудняет движение сперматозоидов в матку;
  - — эндометрий не готовится к имплантации яйцеклетки;
  - — менструации становятся регулярными, снижается их интенсивность, болевые ощущения слабеют или исчезают.

Показания

- Контрацепция.

Способ применения и дозы

Ежедневно в одно время **внутрь** по 1 драже в течение 21 дня. Прием возобновляют через 7 дней, даже если продолжается кровотечение отмены (обычно развивается во время перерыва). Пропущенное драже принимают в течение 12 ч, увеличение интервала снижает надежность контрацепции.

Прием начинают в 1-й день менструации, если Жанин первый гормональный контрацептив. При переходе с других ЛС не делают перерыва в приеме средств.

Противопоказания

- Тромбозы, состояния, предшествующие тромбозам (в т.ч. в анамнезе).
- Стенокардия, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения, неконтролируемая артериальная гипертензия.
- Мигрень с очаговыми неврологическими симптомами (в т.ч. в анамнезе).
- Сахарный диабет с сосудистыми осложнениями.
- Панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией (в т.ч. в анамнезе).
- Печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации печеночных тестов).
- Опухоли печени (в т.ч. в анамнезе).
- Гормонозависимые злокачественные новообразования или подозрение на них.
- Вагинальное кровотечение неясного генеза.
- Беременность или подозрение на нее.
- Период кормления грудью.
- Гиперчувствительность к компонентам Жанина.
- Длительная иммобилизация, серьезное хирургическое вмешательство, операции на ногах, обширные травмы.

Предостережения, контроль терапии

С осторожностью назначать при:

- выраженных нарушениях жирового обмена;
- тромбофлебите поверхностных вен;
- отосклерозе с ухудшением слуха;
- идиопатической желтухе или зуде при предшествующей беременности;
- врожденной гипербилирубинемии;
- сахарном диабете;
- системной красной волчанке;
- гемолитическом уремическом синдроме;
- болезни Крона;
- серповидно-клеточной анемии;
- артериальной гипертензии.

Побочные эффекты

Со стороны половой системы:

- болезненность, увеличение молочных желез, выделения из них;
- мажущие кровянистые выделения;
- прорывные маточные кровотечения;
- изменение либидо.

Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- мигрень.

Со стороны органа зрения:

- непереносимость контактных линз;
- нарушение зрения.

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота,
- рвота;
- боли в животе;

- холестатическая желтуха.

Со стороны кожи и ее производных:
- кожные реакции;
- генерализованный зуд.

Другие эффекты:
- задержка жидкости;
- изменение массы тела;
- аллергические реакции.

Редко:
- повышенная утомляемость;
- диарея;
- тромбоз;
- тромбоэмболия;
- хлоазма.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, мажущие кровянистые выделения или метроррагия.

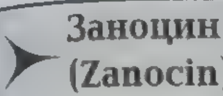
Лечение: симптоматическое.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Сульфаниламиды, производные пиразолона	Усиление метаболизма Жанин
Индукторы ферментов печени	Возможны прорывные кровотечения, снижение эффективности контрацепции
Ампициллины и тетрациклины	Снижение контрацептивной защиты
Циклоспорин	Изменение его содержания в плазме и тканях
Гипогликемические и непрямые антикоагулянты	Коррекция доз этих ЛС

Регистрационное удостоверение:
П № 013757/01-2002 от 26.02.2002

З



Заноцин (Zanocin)

Ранбакси Лабораториз (Индия)

Офлоксацин (Ofloxacin)
Хинолоны и фторхинолоны

Форма выпуска

Табл., п.о., 200 мг
Р-р д/инф. 200 мг, фл. 100 мл

Основные эффекты

- Противомикробное средство широкого спектра действия.
- Оказывает выраженное бактерицидное действие.
- Ингибирует обе субъединицы ДНК-гиразы и разрушает клеточную стенку бактерий.

Фармакокинетика

Благодаря чрезвычайно высокой **биодоступности** и легкому проникновению внутрь клетки Заноцин достигает высоких концентраций в интерстициальной тканевой жидкости и внутри клеток.

Показания

- Инфекции дыхательных путей (острый и хронический бронхит, пневмония).
- В составе комбинированной терапии полирезистентного туберкулеза.
- Инфекции ЛОР-органов (синусит, тонзиллит, фарингит, мастоидит, отит).
- Инфекции, вызванные чувствительными к нему бактериальными возбудителями.
- Гинекологические инфекции (цервицит, сальпингоофорит, эндометрит, параметрит).
- Инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит, уретрит, простатит, эпидидимит, в т.ч. вызванные гонококком, хламидиями).
- Заболевания, передаваемые половым путем (гонорея, хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз).
- Инфекции кожи и мягких тканей, инфицированные раны (в т.ч. синегнойной палочкой), ожоги, карбункулы, импетиго.
- Инфекции костей и суставов
- Инфекции ЖКТ (холецистит, холангит, кишечные инфекции).
- Бактериальный эндокардит.
- Сепсис.

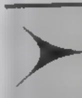
Способ применения и дозы

Рекомендованная доза **при инфекциях мочевыводящих путей** составляет 200 мг 2 р/сут; **при цервиците или уретрите**, вызванном хламидиями, — 300—400 мг 2 р/сут не менее 7 дней; **при простатите**, вызванном *E. coli*, — 300 мг 2 р/сут до 6 недель.

Острая неосложненная гонорея: 400 мг однократно. Инфузия назначается при невозможности п/р терапии, в дозе от 200 до 400 мг медленно **в/в** капельно 2 р/сут.

При терапии мультирезистентного туберкулеза: по 300—400 мг 2 р/сут в составе комплексной терапии.

Регистрационные удостоверения:
П № 012456/01-2000 от 28.11.2000 (р-р д/инф.)
П № 012456/02 от 16.04.2004 (табл.)



Заноцин ОД (Zanocin OD)

Ранбакси Лабораториз Лимитед (Индия)

Офлоксацин (Ofloxacin)
Антибиотики, фторхинолоны

Форма выпуска

Табл., п.о., пролонгированного действия

Фармакокинетика

Из данных таблеток офлоксацин высвобождается медленно, что позволяет принимать Заноцин ОД 1 р/день.

Антибиотик хорошо **абсорбируется** из ЖКТ Хорошо **проникает** через биологические барьеры (ГЭБ и др.), проходит в молоко, слюну, желчь и др. жидкости, накапливается во многих тканях. Период полужизни офлоксацина при приеме Заноцина ОД — до 17 ч, обычных таблеток — 6—8 ч.

Выводится антибиотик в основном почками в неизменном виде.

Показания

- Инфекции нижних отделов дыхательных путей, включая пневмонии, вызванные *H. influenzae* и *Streptococcus pneumonia*.
- Обострение хронического бронхита.

- Инфекции верхних и нижних отделов мочевыделительной системы.
- Острая, неосложненная или осложненная, уретральная или цервикальная форма гонореи.
- Уретрит и цервицит, вызванный *Chlamydia trachoimatis*.
- Смешанные уретральные и цервикальные инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*.
- Комплексная терапия туберкулеза.
- Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей.
- Воспалительные заболевания органов малого таза.
- Простатит любой этиологии, включая туберкулезный.

Способ применения и дозы

Внутрь после еды, таблетки нельзя разламывать или разжевывать!

Дозы и схемы приема для взрослых представлены в таблице *(см. ниже)*.

Инфекции	Суточная доза, мг	Длительность курса, дни
Цистит, вызванный *E. coli* или *K. pneumoniae*	400	3
Цистит, вызванный другими микроорганизмами	400	7
Осложненные инфекции мочевыводящих путей	400	10
Инфекции кожных покровов и мягких тканей	800	10
Пневмония, обострение хронического бронхита	800	10
Неосложненная гонорея	400	1
Негонококковый уретрит и цервицит	800	7—10
Уретральные и цервикальные инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*	800	7—14
Воспалительные заболевания органов малого таза	800	10—14
Простатит	400—800	До 4—6 недель

Противопоказания

- Гиперчувствительность к офлоксацину или другим фторхинолонам.
- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- Эпилепсия (в т.ч. в анамнезе).
- Снижение судорожного порога (в т.ч. после черепно-мозговой травмы, инсульта и др.).
- Возраст до 18 лет (пока не завершен рост скелета).
- Беременность.
- Период лактации.
- Клиренс креатинина < 20 мл/мин.

Предостережения, контроль терапии

- Возможны ошибки при лабораторном определении содержания опиатов и порфиринов, активности ряда ферментов, при диагностике туберкулеза.
- Офлоксацин не удаляется при диализе, специфического антидота нет.
- Необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий, требующих быстроты психомоторных реакций.
- Нельзя употреблять этанол.

С осторожностью назначать при:

- атеросклерозе сосудов головного мозга;
- нарушениях мозгового кровообращения (в анамнезе);
- органических поражениях ЦНС;
- хронической почечной недостаточности.

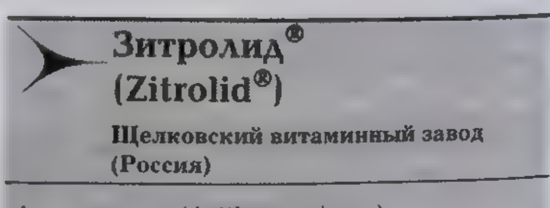
Побочные эффекты

- Как правило, временные, исчезают при отмене средства.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Пробенецид, циметидин, фуросемид и метотрексат	Замедление выведения, увеличение токсичности офлоксацина
Глибенкламид	Увеличивается концентрация глибенкламида
Антациды (препараты кальция и магния), железа сульфат, солевые слабительные, сукральфат, цинк, дэдалон	Снижают всасывание офлоксацина

Регистрационное удостоверение:
П № 015180/01-2003 от 22.08.2003



Зитролид® (Zitrolid®)

Щелковский витаминный завод (Россия)

Азитромицин (Azithromycinum)
Макролиды

Форма выпуска

Капс. 250 и 500 мг
Зитролид форте 500 мг № 3

Механизм действия

Связывается с 50-S субъединицей рибосом, угнетает пептидтранслоказу на стадии трансляции

и подавляет синтез белка. Замедляет рост и размножение бактерий (бактериостатическое действие). В высоких концентрациях оказывает бактерицидное действие.

Обладает широким спектром антимикробного действия. Активен в отношении ряда грамположительных бактерий: *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, стрептококков групп C, F и G, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*. Не действует на грамположительные бактерии, устойчивые к эритромицину. Эффективен в отношении грамотрицательных микроорганизмов: *H. influenzae*, *H. parainfluenzae* и *H. ducreyi*, *M. catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis*, *N. gonorrhoeae* и *N. meningitidis*, *Brucella melitensis*, *C. jejuni*, *H. pylori*, *Gardnerella vaginalis*. Действует на чувствительные анаэробные микробы: *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Peptococcus* spp. Эффективен в отношении внутриклеточных и других микроорганизмов, в т.ч. *Legionella pneumophila*, *C. trachomatis* и *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *U. urealyticum*, *Listeria monocytogenes*, *T. pallidum*, *Borrelia burgdoferi*.

Фармакокинетика

Быстро **всасывается** из ЖКТ, что обусловлено его устойчивостью (примерно в 300 раз устойчивей эритромицина) в кислой среде и липофильностью. C_{max} в сыворотке достигается через 2,5—2,96 ч и составляет 0,4 мг/л. Концентрация в тканях и в клетках в 10—50 раз выше, чем в сыворотке. **Связывание** с белками крови обратно пропорционально концентрации в крови и составляет 7—50%.

Метаболизируется в печени путем деметилирования. Хорошо **проникает** в органы и ткани урогенитального тракта, в кожу и мягкие ткани, в дыхательные пути, ЛОР-органы. Высокая концентрация в тканях и длительный $T_{1/2}$ обусловлены низким связыванием с белками сыворотки крови, а также его способностью проникать в эукариотические клетки и концентрироваться в кислой среде, окружающей лизосомы. Способность Зитролида накапливаться преимущественно в лизосомах особенно важна для эрадикации внутриклеточных возбудителей. Несмотря на высокую концентрацию в фагоцитах, не оказывает существенного влияния на их функцию. Проникает внутрь нейтрофилов и создает в них высокие концентрации.

Элиминация из сыворотки проходит в два этапа: $T_{1/2}$ составляет 14—20 ч между 8-м и 24-м часом после приема Зитролида и 41 ч в интервале от 24-го до 72-го часа, что позволяет применять его 1 р/сут.

Выводится в основном с желчью в неизменном виде, небольшая часть выводится через почки.

Показания

- **Инфекции, передающиеся половым путем**: урогенитальный хламидиоз, уреаплазмоз, сочетанные инфекции, ранние формы сифилиса при непереносимости бета-лактамных антибиотиков, шанкроид.
- **Инфекции кожи и мягких тканей**: хроническая мигрирующая эритема (начальная стадия болезни Лайма), рожа, импетиго, вторичные пиодерматозы.
- **Инфекции верхних дыхательных путей**: бактериальный фарингит/тонзиллит, синусит, средний отит.
- **Инфекции нижних дыхательных путей**: острый бронхит и обострения хронического бронхита, требующие антибактериальной терапии; внебольничная пневмония и пневмонии, вызванные атипичными возбудителями.
- **Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori*.**

Способ применения и дозы

Внутрь за 1 ч до еды или через 2 ч после еды (одновременный прием пищи снижает всасывание азитромицина).

Инфекции, передающиеся половым путем (урогенитальный хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз), **сочетанные инфекции**: 1-й день 1 г 1 р/сут, затем 500 мг 1 р/сут в течение 4 дней или по 1 г в 1-й, 7-й и 14-й день; курсовая доза — 3 г.

Хроническая мигрирующая эритема: 1-й день 1 г 1 р/сут, затем 500 мг 1 р/сут в течение 4 дней.

Инфекции верхних и нижних дыхательных путей, кожи и мягких тканей (за исключением хронической мигрирующей эритемы): 500 мг 1 р/сут в течение 3 дней.

Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori*: 1 г 1 р/сут в течение 3 дней. В сочетании с антисекреторными и другими ЛС по индивидуальным показаниям.

Зитролид можно назначать **детям**, чей вес превышает 25 кг: 1 р/сут, суточная доза 10 мг/кг массы тела, в течение 3 дней (курсовая доза — 30 мг/кг массы тела).

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Тяжелые нарушения функции печени и почек.

Предостережения, контроль терапии

- Во время лечения следует учитывать, что наблюдаемые побочные явления и изменения показателей исчезают или нормализуются через 2—3 недели после прекращения лечения.

С осторожностью назначать при:

- беременности (Зитролид назначается лишь в том случае, если ожидаемый эффект от терапии для матери превышает потенциальный риск для плода);
- кормлении грудью (клинический опыт применения недостаточен).

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- вздутие;
- металлический привкус во рту;

- тошнота, рвота;
- понос;
- боль в животе;
- умеренное обратимое повышение активности трансаминаз.

Со стороны кожи и ее производных:
- кожные высыпания.

Регистрационное удостоверение:
Р № 000756/01-2001 от 26.10.2001

И

Инфукол® ГЭК (Infukoll® HES)

Зерумверк Бернбург АГ (Германия)

Гидроксиэтилкрахмал (Hydroxyethyl starch)
Плазмозамещающие средства
Поли(о-2-гидроксиэтил)крахмал

Форма выпуска и состав

Р-р д/инф., фл. 100, 200 и 500 мл, полимерные мешки 250 и 500 мл

1 л р-ра содержит:

активные вещества: гидроксиэтилкрахмал (пентакрахмал) 60 и 100 г (для 6% и 10% р-ра соответственно) (степень замещения 0,45—0,55, средний молекулярный вес 200 000 дальтон), натрия хлорид 9 г;

вспомогательные вещества: вода для инъекций до 1 л, стерильный и апирогенный р-р (pH — 5—7, Na^+ — 154 ммоль/л, Cl^- — 154 ммоль/л), теоретическая осмолярность — 309 мОсм/л

Механизм действия

Инфузионный раствор Инфукол ГЭК — это 6% или 10% раствор синтетического коллоида гидроксиэтилкрахмала, получаемого из картофельного крахмала. Физико-химические параметры оригинальной субстанции Инфукола ГЭК обеспечивают высокую терапевтическую эффективность при гиповолемии и шоке, а также при использовании для терапевтической гемодилюции за счет нормализации центральной и периферической гемодинамики, микроциркуляции, улучшения доставки и потребления кислорода органами и тканями, восстановления порозных стенок капилляров (нормализации проницаемости сосудистой стенки), снижения локальной воспалительной реакции, активизации полноценного иммунного ответа, мобилизации форменных элементов крови из физиологического депонирования и вовлечения их в активный метаболизм на фоне умеренной гемодилюции. За счет способности связывать и удерживать воду Инфукол ГЭК обладает волемическим действием в пределах 85—100% и 130—140% (для 6% и 10% раствора соответственно) введенного объема, которое устойчиво сохраняется в течение 4—6 ч.

Кроме того, Инфукол ГЭК улучшает реологические свойства крови за счет снижения показателя гематокрита, уменьшает вязкость плазмы, снижает агрегацию тромбоцитов и препятствует агрегации эритроцитов. Инфукол ГЭК депонируется в клетках ретикуло-эндотелиальной системы без проявлений токсического действия на печень, легкие, селезенку и лимфоузлы. Под действием амилазы сыворотки Инфукол ГЭК расщепляется до низкомолекулярных фрагментов (менее 70 000 дальтон), которые удаляются почками.

Сходство структуры Инфукол ГЭК со структурой гликогена объясняет высокий уровень переносимости и практически полное отсутствие побочных реакций. Установлено, что Инфукол ГЭК не оказывает эмбриотоксического и тератогенного действия.

Фармакокинетика

На момент к 12 ч после введения Инфукола ГЭК время полувыведения составляет 4,94 ч. Показатель клиренса составляет 7,33 мл/мин. Максимальная концентрация в сыворотке составляет 11,1 ± 2,7 мг/мл; на 3-й день после введения в сыворотке определяются следовые количества гидроксиэтилкрахмала. В течение первых 12 ч после начала введения Инфукола ГЭК в моче присутствует 24,48 ± 3,93 г гидроксиэтилкрахмала (49% от введенного количества).

Показания

- Профилактика и лечение гиповолемии и шока (операции, острые кровопотери, травмы, ожоги и инфекции)
- Нарушения микроциркуляции, терапевтическое разведение крови (гемодилюция), в т.ч. в терапии фето-плацентарной недостаточности и гестоза у беременных женщин, фосфолипидного синдрома у женщин, полицитемии у новорожденных, ишемических инсультов, облитерирующих поражений сосудов нижних конечностей, хронических обструктивных заболеваний легких и т.п.

Способ применения и дозы

Препарат Инфукол ГЭК предназначен для в/в **инфузий**

При отсутствии других предписаний Инфукол ГЭК вводят **в/в капельно** в соответствии с потребностью замещения объема циркулирующей жидкости или требуемым уровнем гемодилюции

35—1702

в возрастных дозировках, представленных в таблице *(см ниже)*.

Суточная доза и скорость в/в введения рассчитываются в зависимости от кровопотери, концентрации гемоглобина и показателя гематокрита. У молодых больных без риска поражения сердечно-сосудистой системы и легких пределом применения Инфукола ГЭК считается показатель гематокрита, равный 30% и менее.

Максимальная суточная доза: до 33 и 20 мл (для 6% и 10% раствора соответственно) на 1 кг массы тела в сутки (2 г гидроксиэтилкрахмала на 1 кг массы тела в сутки).

Максимальная скорость инфузии: зависит от исходных показателей гемодинамики и составляет примерно 20 мл на 1 кг массы тела в час.

Противопоказания

- Гипергидратация.
- Гиперволемия.
- Декомпенсированная сердечная недостаточность.
- Почечная недостаточность с декомпенсированной олигоурией или анурией.
- Аллергия на крахмал.
- Кардиогенный отек легких.
- Внутричерепные кровотечения.
- Выраженные нарушения свертываемости крови.

Предостережения, контроль терапии

- У новорожденных и детей до 3 лет рекомендуется придерживаться среднесуточной дозы. В связи с особенностями водно-электролитного статуса у детей рекомендуется тщательное наблюдение за уровнем гидратации и содержанием электролитов.
- Необходимо контролировать ионограмму сыворотки.
- Необходимо следить за достаточным введением и балансом жидкости.
- При проведении лечения следует контролировать функцию почек.
- При возникновении реакций непереносимости следует немедленно прекратить в/в введение Инфукола ГЭК и провести необходимые неотложные мероприятия.
- Учитывая возможные анафилактоидные реакции, первые 10—20 мл Инфукола ГЭК следует вводить медленно, при тщательном наблюдении за состоянием больного.
- Следует учитывать риск перегрузки системы кровообращения при слишком быстром введении или слишком высокой дозе Инфукола ГЭК.
- При лечении фето-плацентарной недостаточности и гестозов у беременных женщин с повышенным АД лечение следует проводить на фоне гипотензивной терапии.
- Введение Инфукола ГЭК больным сахарным диабетом не сопровождается повышением уровня глюкозы в крови, поэтому Инфукол ГЭК может быть использован при консервативном и хирургическом лечении данной категории пациентов.
- Применять Инфукол ГЭК, только если раствор прозрачен, а упаковка не повреждена!

С осторожностью назначать:

- в первые 3 месяца беременности;
- при геморрагических диатезах;
- при внутричерепной гипертензии;
- при дегидратации (требуется проведение предварительной корректирующей терапии) и выраженных нарушениях водно-электролитного баланса.

Побочные эффекты

- Возможны аллергические и анафилактоидные (крайне редко) реакции, изредка может возникать упорный, но обратимый кожный зуд.
- Слишком быстрое в/в введение или большие дозы могут приводить к нарушениям гемодинамики.
- Введение Инфукола ГЭК оказывает влияние на результаты определения активности амилазы сыворотки крови, что не связанно с клиническими проявлениями панкреатита. Инфукол ГЭК можно использовать при консервативном и хирургическом лечении больных с деструктивным панкреатитом.

Передозировка

О случаях передозировки Инфукола ГЭК не сообщалось.

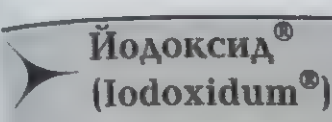
Взаимодействие

Не смешивать с другими ЛС в одной емкости или системе.

Регистрационное удостоверение:
П № 014908/01-2003 от 24.04.2003

Возрастная группа	Среднесуточная доза, мл/кг массы тела		Максимальная суточная доза, мл/кг массы тела	
	6% раствор	10% раствор	6% раствор	10% раствор
Взрослые и дети старше 12 лет	33	20	33	20
Дети от 6 до 12 лет	15—20	10—15	33	20
Дети от 3 до 6 лет	15—20	10—15	33	20
Новорожденные и дети до 3 лет	10—15	8—10	33	20





Йодоксид® (Iodoxidum®)

ОАО «Нижфарм» (Россия)

Повидон-йод (Povidone-iod)
Антисептические средства

Форма выпуска и состав

Супп. ваг.
1 супп. содержит:
активное вещество: йодоповидон 0,2 г;
основа: полиэтиленоксид 1500, полиэтиленоксид 400

Фармакологические свойства

Антисептическое средство. Блокирует аминогруппы клеточных белков. Обладает широким спектром противомикробного действия. Активен в отношении бактерий (в т.ч. кишечной палочки, золотистого стафилококка), грибов, вирусов, простейших.

Активное вещество — йод находится в виде комплекса с поливинилпирролидоном (повидон), относящегося к йодофорам, которые связывают йод. Концентрация активного йода — 0,1—1%. При контакте с кожей и слизистыми оболочками йод постепенно и равномерно высвобождается, оказывая бактерицидное действие на микроорганизмы. На месте применения остается тонкий окрашенный слой, который сохраняется до тех пор, пока не освободится все количество йода.

Йодоксид® в качестве основы содержит полиэтиленоксиды (98% ПЭО 1500 и 2% ПЭО 400) — водорастворимые производные полимеризации окиси этилена. Благодаря высокой молекулярной массе ПЭО обладают выраженным дегидратирующим действием. В присутствии ПЭО повышается антимикробная активность антисептиков. Водорастворимая основа суппозитория, обладающая высокой осмотической активностью и слабым бактерицидным действием, призвана активно адсорбировать экссудат, способствовать подавлению роста микробов в очаге воспаления и обеспечивать более быстрое проникновение лекарственных веществ в ткани.

Механизм действия

Бактерицидное действие йода объясняется его высокими окислительными свойствами. Высвобождаясь из комплекса с поливинилпирролидоном, йод активно взаимодействует с аминокислотами белков бактериальной стенки или ферментными белками. Образуются йодамины, в результате чего меняется четвертичная структура белка, теряется его каталитическая и энзимная активность. В основном йод нарушает структуры бактериальных трансмембранных белков и ферментов, не имеющих мембранной защиты.

Показания

- Лечение острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний влагалища (трихомонадные, грибковые, вирусные, неспецифические, смешанные инфекции), бактериального вагинита.
- Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений перед проведением гинекологических вмешательств (искусственное прерывание беременности, установка и удаление внутриматочной спирали, диатермокоагуляция шейки матки, гистеросальпингография и др.).

Способ применения и дозы

Предварительно освободив суппозиторий от контурной ячейковой упаковки, его вводят, лежа на спине, глубоко во влагалище.

При острых вагинитах: по 1 суппозиторию 2 р/сут в течение 7 дней.

При подострых и хронических вагинитах: по 1 суппозиторию 1 р/сут перед сном в течение 14 дней (независимо от фазы менструального цикла).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к компонентам Йодоксида.
- Тиреотоксикоз.
- Герпетиформный дерматит Дюринга.
- Аденома щитовидной железы.
- Одновременная терапия радиоактивным йодом.
- Новорожденные дети.

Предостережения, контроль терапии

С осторожностью применять:

- при хронической почечной недостаточности;
- в период беременности (II—III триместры);
- в период лактации.

Побочные эффекты

- Зуд.
- Гиперемия в месте применения.
- Аллергические реакции.

Взаимодействие

Йодоксид® несовместим с дезинфицирующими средствами, содержащими ртуть; окислителями, солями щелочей и веществами с кислой реакцией.

В присутствии крови бактерицидное действие может уменьшиться.

Регистрационное удостоверение:
№ 001506/01-2002 от 19.07.2002

К



Катеджель с лидокаином (Cathejell with lidocaine)

Монтавит ГезмбХ (Австрия)

Хлоргексидин/лидокаин
(Chlorhexidine/Lidocaine)
Антисептические и местноанестезирующие средства

Форма выпуска

Гель д/нар. прим. в гофрированном шприце

Основные эффекты

В состав геля входят гидрохлорид лидокаина и дигидрохлорид хлоргексидина.

Гидрохлорид лидокаина обладает местным анестезирующим действием. При больших дозах и продолжительных аппликациях на слизистую оболочку концентрация в крови может составить 1—2 мкг/мл. При симптомах сильного воспаления слизистой оболочки мочеиспускательного канала необходимо рассчитывать на повышение резорбции лидокаина.

Хлоргексидин обладает бактерицидным действием в отношении многих грамотрицательных бактерий, эффект развивается быстро и сохраняется в присутствии крови и гноя. Не оказывает действия на споры и вирусы. В данной концентрации хлоргексидин выполняет профилактическую функцию против восходящей инфекции верхней части уретры и мочевого пузыря.

Показания

- Катеджель с лидокаином предназначен для профилактики инфекции и анестезии при катетеризации уретры и эндоскопических исследованиях в стационарах.

Способ применения и дозы

Инстилляцию в уретру проводят за 10 мин до введения катетера или других инструментов. Гель нагнетают медленно, прилагая легкое равномерное давление на шток шприца. Применяют Катеджель с лидокаином в условиях стационара, все манипуляции должен производить врач или соответствующе обученный персонал.

Необходимая для заполнения мочеиспускательного канала доза Катеджеля с лидокаином содержится в одном гофрированном шприце для разового использования, в которых выпускается Катеджель с лидокаином.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к одному из компонентов Катеджеля с лидокаином.
- Выраженная брадикардия.

Предостережения, контроль терапии

- Перед введением Катеджеля с лидокаином необходимо очистить и продезинфицировать наружное отверстие уретры.
- При подготовке гофрированного шприца к процедуре нужно отломить кончик аппликационного конуса, не прилагая значительного усилия и желательно не извлекая шприц из упаковки.
- Необходимо проследить, чтобы кончик был полностью удален, иначе возможно повреждение слизистой мочеиспускательного канала.
- Для облегчения ввода аппликационного конуса в уретру рекомендуется предварительно выдавить каплю Катеджеля.
- После опорожнения шприца необходимо держать его в сжатом состоянии до изъятия из канала.
- Способ применения Катеджеля с лидокаином и продолжительность использования, как правило, не приводят к кардиососудистым эффектам.
- Возможно применение Катеджеля с лидокаином при беременности и лактации.
- При выраженной брадикардии при применении наркоза рекомендуется использовать смазывающие средства без лидокаина.
- В случае «ложного пути» не вводить в уретру (возможно нанесение геля на инструмент или надлобковое отведение мочи).

Побочные эффекты

- При повышенной чувствительности возможны аллергические реакции.
- Возможно уменьшение частоты сердечных сокращений (при многократном применении, при введении в мочевой пузырь или при выраженных воспалительных процессах в уретре и, следовательно, увеличении всасывания Катеджеля с лидокаином).

Регистрационное удостоверение:
П № 012477/01-2000 от 06.12.2000



Клабакс (Klabax)

Ranbaxy Laboratories (Индия)

Кларитромицин (Clarithromycin)
Макролиды

Форма выпуска
Табл. 250 и 500 мг

Основные эффекты
- Полусинтетический антибиотик из группы макролидов. Противомикробное действие обусловлено подавлением синтеза белка в микробной клетке путем взаимодействия с 50S-рибосомальной субъединицей бактерий.
- Обладает иммуностимулирующими и противовоспалительными свойствами.
- Превосходит другие макролиды по активности против стрептококков, стафилококков, хламидий, хеликобактера и микобактерий.

Показания
- Инфекции верхних дыхательных путей: тонзиллиты, синуситы и фарингиты.
- Инфекции нижних дыхательных путей: пневмония (в т.ч. атипичная), острый бронхит и обострение хронического бронхита.
- Кожные инфекции: фолликулит, фурункулез, импетиго, раневая инфекция.
- Инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Mycobacterium avium.*
- Состояния, ассоциированные с *Helicobacter pylori*, в т.ч. язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит.

Способ применения и дозы
Взрослые: по 250—500 мг 2 р/сут, 7—14 дней.

Дети от 6 месяцев до 12 лет: суточная доза — 7,5 мг/кг массы тела. Максимальная суточная доза для детей — 500 мг.

Входит в состав схем эрадикации *Helicobacter pylori.*

Регистрационные удостоверения:
П № 012083/01-2000 от 06.07.2000 (табл. 250 мг)
П № 012083/02-2003 от 21.04.2003 (табл. 500 мг)



Клацид СР (Klacid SR)

Abbott Laboratories (Великобритания)

Кларитромицин (Clarithromycin)
Макролиды и азалиды

Форма выпуска
Табл., п.о., пролонгированного действия

Основные эффекты
Кларитромицин — полусинтетический оригинальный антибиотик группы макролидов, активный в отношении вне- и внутриклеточных возбудителей.

Кларитромицин высокоактивен против *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Moraxella catarrhalis, Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae* (TWAR), *Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Mycobacterium leprae, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium avium complex* (MAC): *Mycobacterium avium, Mycobacterium Intracellulare, Listeria monocytogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococci* (группы C,F,G), *Viridans group streptococci, Bordetella pertussis, Pasteurella multocida, Clostridium perfringens, Peptococcus niger, Propionibacterium acnes, Bacteroides melaninogenicus, Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum, Campylobacter jejuni.*

Кларитромицин превосходит другие макролиды по своей активности против пневмококка, микобактерий, *S. pyogenes, H. pylori*, а также обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием.

Фармакокинетика
Кларитромицин пролонгированного действия позволяет сократить прием до 1 раза в сутки. Препарат **накапливается** в бактерицидных концентрациях в легочной ткани, жидкости, выстилающей эпителий, коже и мягких тканях. Метаболизируется в печени с участием изоферментов системы цитохрома Р450 3А (CYP3A). **Выводится** с мочой и через кишечник.

Показания
- Инфекции нижних отделов дыхательных путей (такие, как бронхит, пневмония).
- Инфекции верхних отделов дыхательных путей (такие, как фарингит, синусит).
- Инфекции кожи и мягких тканей (такие, как фолликулит, рожистое воспаление).

Способ применения и дозы
Взрослым назначают внутрь по 1 таблетке кларитромицина пролонгированного действия 500 мг 1 р/день во время еды. При более тяжелой инфекции дозу увеличивают до 1000 мг 1 р/день.

Таблетки кларитромицина пролонгированного действия нельзя разламывать или разжевывать, их необходимо проглатывать целиком.

Противопоказания
- Повышенная чувствительность к препаратам группы макролидов.
- Тяжелая почечная недостаточность — клиренс креатинина менее 30 мл/мин (таким пациентам

назначают кларитромицин быстрого высвобождения, таблетки по 250 мг или 500 мг).
- Одновременный прием кларитромицина со следующими препаратами: астемизолом, цизапридом, пимозидом и терфенадином (возможно развитие тяжелых аритмий).
- Порфирия.
- Беременность.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии

- Между кларитромицином, другими макролидами, линкомицином и клиндамицином возможна перекрестная резистентность.

С осторожностью назначать:
- при нарушении функции печени или почек.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:
- желудочковая аритмия, тахикардия (при увеличенном интервале QT) (редко).

Со стороны пищеварительной системы (обычно обратимы):
- тошнота;
- боли в области живота;
- рвота;
- диарея;
- гастралгия;
- панкреатит;
- глоссит;
- стоматит;
- кандидоз ротовой полости;
- обратимое обесцвечивание языка и зубов;
- псевдомембранозный энтероколит (редко);
- нарушения функции печени, повышение концентрации печеночных ферментов, гепатит, желтуха (редко);
- печеночная недостаточность (очень редко).

Со стороны центральной нервной системы и органов чувств:
- преходящие головные боли;
- головокружения;
- тревожность;
- бессонница;
- кошмарные сновидения;
- звон в ушах;
- деперсонализация;
- галлюцинации;
- судороги;
- страх;
- психоз, спутанность сознания (редко);
- транзиторная потеря слуха (отдельные случаи);
- изменение обоняния;
- изменение вкусовых ощущений.

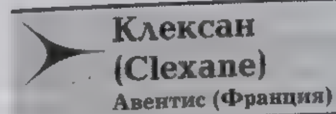
Аллергические реакции:
- крапивница;
- гиперемия кожи;
- кожный зуд;
- анафилаксия;
- синдром Стивенса—Джонсона.

Другие эффекты:
- лейкопения;
- тромбоцитопения (отдельные случаи);
- увеличение содержания креатинина в крови;
- гипогликемия при одновременном приеме сахароснижающих препаратов (редко).

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Средства, метаболизирующиеся системой цитохрома P450 (алпразолам, теофиллин, карбамазепин, цилостозол, циклоспорин, дизопирамид, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, варфарин, триазолам, винбластин, хинидин, рифабутин, силденафил, симвастатин, такролимус, вальпроат, фенитоин, алкалоиды спорыньи, цизаприд, терфенадин, астемизол, пимозид	Повышение концентрации данных веществ в плазме
Дигоксин	Повышение концентрации дигоксина в плазме, необходим контроль за концентрацией гликозида
Зидовудин	Снижение концентрации зидовудина, прием этого препарата и кларитромицина следует разделять во времени
Ритонавир	Замедление метаболизма кларитромицина, осторожно применять комбинацию при нарушении функции почек. Снижение дозы кларитромицина на 50% при клиренсе 30—60 мг/мл

Регистрационное удостоверение:
П № 015763/01 PR-RU-KLA-24(06/05)



Клексан (Clexane)

Авентис (Франция)

Эноксапарин натрия (Enoxaparin sodium)
Фракционированные гепарины (антикоагулянты прямого действия)

Форма выпуска и состав

Р-р д/ин. стерильный апирогенный прозрачный, бесцветный или слегка желтоватый, в предварительно заполненных шприцах

1 мл р-ра д/ин. содержит:
100 мг (10 000 анти-Ха МЕ) эноксапарина натрия (см. табл. ниже)

Основные эффекты

- Обладает высокой активностью в отношении Ха-фактора свертываемости (тромбокиназы) и относительно низкой активностью в отношении фактора IIa (тромбина), что обеспечивает предсказуемый антикоагуляционный эффект.
- В дозах, используемых для профилактики венозных тромбозов, практически не влияет на время кровотечения, время свертываемости и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), не оказывает влияния на агрегацию тромбоцитов.

Фармакокинетика

При п/к введении быстро и практически полностью **всасывается**. Пик анти-Ха активности в плазме крови достигается через 3—5 ч.

Объем распределения Клексана соответствует объему крови. Биодоступность близка к 100%. В основном **метаболизируется** в печени. Около 10% активных фрагментов **выводится** почками. $T_{1/2}$ — около 4 ч. Анти-Ха активность в плазме крови определяется в течение 24 ч после однократной инъекции. У пациентов с почечной недостаточностью и у пожилых лиц $T_{1/2}$ может увеличиться до 5—7 ч, но коррекции дозы при легких и умеренных нарушениях функции почек не требуется. При проведении гемодиализа элиминация не изменяется.

Показания

- Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий, особенно при ортопедических и общехирургических операциях.
- Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий у больных с острыми терапевтическими заболеваниями, находящихся на постельном режиме.
- Лечение тромбоза глубоких вен в сочетании с тромбоэмболией легочной артерии или без нее.
- Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q (в сочетании с аспирином).
- Профилактика образования тромба в экстракорпоральном кровотоке при проведении гемодиализа.

Способ применения и дозы

П/к в положении лежа в передне- или заднелатеральную область брюшной стенки на уровне пояса. Перед инъекцией не выпускать пузырек воздуха, вводить иглу строго вертикально в складку кожи, зажатую между пальцами, складку сразу не расправлять, место инъекции не растирать.

Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q: по 1 мг/кг массы тела больного каждые 12 ч. Лечение продолжается от 2 до 8 дней до стабилизации клинического состояния. Клексан назначается совместно с аспирином (внутрь 100—325 мг/сут). По соответствующим показаниям вводится болюсно в/в в соответствующей показанию дозе.

Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий: пациентам с умеренным риском — по 20—40 мг (0,2—0,4 мл) 1 р/сут, 1-ю дозу за 2 ч до операции, затем в течение 7 дней (пока существует риск тромбоэмболических осложнений); с высоким риском — по 40 мг (0,4 мл) 1 р/сут, 1-ю дозу — за 12 ч до операции, затем в течение как минимум 10 дней или пока существует угроза тромбоэмболических осложнений.

Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий у больных с острыми терапевтическими заболеваниями, находящихся на постельном режиме: по 40 мг (0,4 мл) 1 р/сут в течение 6—14 дней.

Лечение тромбозов глубоких вен: 1 мг/кг каждые 12 ч или 1,5 мг/кг 1 р/сут в течение 10 дней. Одновременно начинают лечение пероральными антикоагулянтами. Клексан применяют до тех пор, пока не будет достигнут ожидаемый от них эффект (международное нормализованное отношение от 2 до 3).

Профилактика коагуляции в системе экстракорпоральной циркуляции при проведении гемодиализа: Клексан вводится в артериальную линию в начале гемодиализа в дозе 1 мг/кг при 4-часовой процедуре. Доза для больных с высоким риском кровотечения 0,5 мг/кг при двойном доступе к сосудам или 0,75 мг/кг при одинарном доступе (при отложении фибриновых колец, например, при более длительной процедуре можно ввести дополнительно 0,5—1 мг/кг).

Противопоказания

- Аллергические реакции на эноксапарин, гепарин или его производные, включая другие низкомолекулярные гепарины.
- Состояния и заболевания, при которых имеется высокий риск развития кровотечения, включая

В шприце	Предварительно заполненные шприцы				
	20 мг	40 мг	60 мг	80 мг	100 мг
Эноксапарин натрия	20 мг	40 мг	60 мг	80 мг	100 мг
Анти-Ха МЕ	2000	4000	6000	8000	10 000
Вода для инъекций	0,2 мл	0,4 мл	0,6 мл	0,8 мл	1 мл

недавно перенесенный геморрагический инсульт.

Предостережения, контроль терапии

- Во избежание геморрагий в месте введения следует вводить, строго следуя инструкции. Не вводить в/м!
- Как и при применении других антикоагулянтов, описаны редкие случаи гематомы спинного мозга при использовании Клексана на фоне спинальной/эпидуральной анестезии с развитием стойкого или необратимого паралича. Риск этого редкого осложнения может быть выше при использовании проникающих эпидуральных катетеров после операции.
- С осторожностью назначают Клексан при гепарин-индуцированной тромбоцитопении в анамнезе.
- При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин) дозу Клексана рассчитывают индивидуально.
- Безопасность и эффективность применения Клексана у детей не установлена.
- Учитывая недостаточную изученность применения Клексана у беременных женщин, его следует назначать во время беременности только по строгим показаниям.

С осторожностью назначать при:

- гипокоагуляции;
- пептических язвах в анамнезе;
- недавнем ишемическом инсульте;
- неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии;
- диабетической ретинопатии;
- недавних неврологических или офтальмологических операциях;
- сопутствующем приеме средств, воздействующих на гемостаз;
- тяжелых заболеваниях печени.

Побочные эффекты

Со стороны системы крови:

- геморрагии (редко);
- умеренная транзиторная асимптоматическая тромбоцитопения (первые дни лечения);
- асимптоматическое и обратимое увеличение числа тромбоцитов.

Со стороны пищеварительной системы:

- повышение уровня ферментов печени (симптоматическое и обратимое).

Местные реакции:

- покраснение в месте инъекции;
- гематомы;
- плотные воспалительные узлы (редко, рассасываются через несколько дней, прекращения лечения не требуется);
- некрозы в месте введения (исключительно редко, следует немедленно отменить Клексан).

Аллергические реакции:

- иммуно-аллергическая тромбоцитопения (редко);
- кожные или системные аллергические реакции (редко).

Взаимодействие

Клексан нельзя смешивать с другими ЛС!

Перед назначением Клексана рекомендовано отменить прием средств, влияющих на гемостаз: НПВС, декстран 40, тиклопидин, клопидогрель, системные глюкокортикоиды, тромболитики и другие антикоагулянты, другие антиагреганты (включая ингибиторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa), за исключением тех случаев, когда их применение необходимо.

Регистрационное удостоверение:
П № 014462/01-2002 от 16.10.2002



Клеримед (Klerimed)

Медокеми Лтд (Кипр)

Кларитромицин (Clarithromycin)
Макролиды (антимикробные средства)

Форма выпуска

Табл., п.о., 250 и 500 мг, № 14

Основные эффекты

Активен в отношении внутриклеточных *(M. pneumoniae, U. urealyticum, C. pneumoniae, C. trachomatis, L. pneumophila, M. avium)*, грамположительных (*Staphylococcus* spp., *S. Pyogenes, S. pneumoniae, S. agalactiae*) и грамотрицательных (*Listeria monocytogenes, Campylobacter, H. pylori, H. influenzae, H. parainfluenzae, M. catarrhalis* и *N. gonorrhoeae*) микроорганизмов, некоторых анаэробов (*Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Clostridium perfringens, Bacterioides melaninogenicus*).

Показания

- Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (тонзиллофарингит, синусит, отит, бронхит, внебольничная пневмония).
- Инфекции мягких тканей и кожи.
- Урогенитальные инфекции (уретрит, хламидиоз, микоплазмоз, гинекологические инфекции).
- Хеликобактерная инфекция у больных с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки
- Инфекции полости рта.

Способ применения и дозы

Применяется **внутрь** независимо от приема пищи.

Для взрослых средняя доза составляет 250 мг 2 р/день в течение 5—7 дней (при уро-

генитальном хламидиозе — 10—14 дней). Возможно назначение всей суточной дозы в 1 прием. При тяжелых инфекциях доза повышается до 500 мг 2 р/день и применяется до 14 дней.

При туберкулезе, вызванном атипичными микобактериями *(M. avium)*, назначается по 500—1000 мг 2 р/день (до 2 г), длительность лечения — до 6 месяцев.

Детям от 12 лет и старше назначается так же, как и взрослым больным.

При почечной или печеночной недостаточности коррекция режима дозирования обычно не требуется.

При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин — 250 мг 1—2 р/сут.

Противопоказания

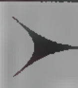
- Повышенная чувствительность к кларитромицину.
- Тяжелая печеночная и почечная недостаточность.
- Кормление грудью.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:
- тошнота;
- диарея;
- боль в животе.

Аллергические реакции (возникают редко):
- сыпь;
- крапивница.

Регистрационное удостоверение:
П № 014921/01-2003 от 17.04.2003 (табл., п.о., 250 и 500 мг, блистеры)



Климара (Climara)

Шеринг АГ, произведено Шеринг ГмбХ и Ко. Продукционс КГ (Германия)

Эстрадиол (Estradiol)
Противоклимактерические средства (эстрогены)

Форма выпуска

Трансдермальная терапевтическая система (пластырь, обеспечивающий ежесуточное поступление 17 бета-эстрадиола в дозе 50 мкг). В картонной пачке 4 пластыря в индивидуальной упаковке

Механизм действия

Восполняет дефицит эстрадиола, предупреждает или облегчает климактерические симптомы. Эстрадиол через кожу поступает в кровоток, оказывает системные эффекты.

Показания

- Заместительная гормональная терапия.
  - — при естественной менопаузе;
  - — при хирургическом удалении яичников.
- Профилактика постменопаузального остеопороза.

Способ применения и дозы

Накожно: пластырь прикрепляется к чистой, сухой и неповрежденной коже. Не наклеивать на молочные железы. Место аппликации должно меняться каждую неделю.

Климара обычно используется без перерыва, но возможен циклический режим: еженедельно в течение 3 недель, а затем — 7-дневный перерыв.

У женщин с интактной (сохраненной) маткой при использовании Климары требуется дополнительное назначение гестагена в циклическом или непрерывном режиме.

Противопоказания

- Беременность или кормление грудью.
- Кровотечение из половых путей, причина которого неясна.
- Рак молочной железы или подозрение на него.
- Гормонозависимые злокачественные новообразования, предраковые состояния или подозрение на них.
- Опухоль печени (в т.ч. в анамнезе).
- Обострение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболические заболевания, включая острый артериальный тромбоз или тромбоэмболию (в т.ч. в анамнезе).
- Повышенная чувствительность к компонентам Климары.
- Прекратить применение Климары следует при:
  - — ухудшении ранее имевшейся мигрени или первом ее приступе;
  - — желтухе;
  - — внезапных нарушениях зрения или слуха;
  - — флебите.

Предостережения, контроль терапии

- При сохраненной матке одновременно назначают гестаген в циклическом или непрерывном режиме.
- До начала применения и в процессе необходимы гинекологические обследования.
- Риск побочных эффектов повышается с возрастом и в случае:
  - — тромбоза (у пациентки или ее ближайших родственников);
  - — варикозного расширения вен;
  - — избыточной массы тела;
  - — длительном применении Климары.
- Необходимо информировать врачей, в т.ч. стоматологов, о применении Климары.

С осторожностью назначать при:
- артериальной гипертензии;
- нарушении функции печени;

- эндометриозе;
- миоме матки;
- сахарном диабете.

Побочные эффекты

- Раздражение кожи в месте аппликации.

Со стороны половых органов:

- прорывное кровотечение и мажущие выделения;
- увеличение размера лейомиомы матки;
- изменение количества влагалищной секреции;
- гиперплазия эндометрия (при назначении без гестагенов);
- болезненность и/или увеличение молочных желез.

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- боль в эпигастральной области;
- метеоризм;
- холестатическая желтуха;
- холелитиаз.

Со стороны центральной нервной системы:

- головная боль;
- мигрень;
- головокружение;
- депрессия.

Другие эффекты:

- изменение массы тела;
- ухудшение течения порфирии;
- отеки;
- изменение либидо;
- мышечные судороги;
- нарушение зрения;
- повышение АД;
- тромбоэмболия;
- снижение толерантности к углеводам;
- аллергический контактный дерматит;
- зуд и генерализованная экзантема;
- хлоазма;
- меланодермия.

Передозировка

При аппликации маловероятна. При случайной — удалить пластырь и обследовать.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Пероральные контрацептивы	Нельзя совмещать с Климарой
Гидантоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин	Снижают эффективность Климары
Алкоголь	Повышение уровня циркулирующего эстрадиола

Регистрационное удостоверение:
П № 015577/01 от 31.05.2004



Климен (Climen)

Шеринг СА (Франция), дочернее предприятие Шеринг АГ (Германия)

Эстрадиол/ципротерон
(Estradiol/Cyproterone)
Противоклимактерические средства
(эстроген + антиандроген)

Форма выпуска и состав

Драже № 21 в блистере с календарной шкалой (в картонной коробке 1 блистер)
Содержит:
11 драже белого цвета: эстрадиола валерат 2 мг;
10 драже розового цвета: эстрадиола валерат 2 мг, ципротерона ацетат 1 мг

Основные эффекты

Климен — ЛС для заместительной гормональной терапии:

- восполняет дефицит эстрогенов, устраняет его симптомы;
- не подавляет овуляцию и не влияет на синтез гормонов;
- эффективен при акне, себорее, алопеции;
- предупреждает развитие гиперплазии и рака эндометрия;
- устанавливает менструальный цикл;
- снижает риск переломов костей.

Показания

- Заместительная гормональная терапия при климактерических расстройствах, инволюционных изменениях кожи и мочеполового тракта, депрессивных состояниях в климактерическом периоде, симптомах дефицита эстрогенов вследствие естественной менопаузы или гипогонадизма, стерилизации или первичной дисфункции яичников у женщин с неудаленной маткой.
- Профилактика постменопаузального остеопороза.
- Нерегулярные менструальные циклы.
- Аменорея.

Способ применения и дозы

Ежедневно **внутрь** по 1 драже: 11 дней — белый (только с эстрогеном); следующие 10 дней — розовый (с эстрогеном и гестагеном). Затем перерыв 7 дней, во время которого наступает менструальноподобное кровотечение.

Пропущенное драже принимают в первые 12—24 ч после случайного пропуска, при большем интервале возможно вагинальное кровотечение.

Лечение начинают на 5-й день менструации, если они продолжаются; при аменорее, очень

редких менструациях и в постменопаузе — в любое время.

Противопоказания

- Беременность и лактация.
- Вагинальное кровотечение неясного генеза.
- Рак молочной железы или подозрение на него.
- Гормонозависимые заболевания с угрозой малигнизации, гормонозависимые злокачественные опухоли.
- Опухоли печени (в т.ч. в анамнезе).
- Тяжелые заболевания печени.
- Острые тромбозы при инфаркте миокарда, инсульте и др.
- Обострение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболия (в т.ч. в анамнезе).
- Выраженная гипертриглицеридемия.
- Гиперчувствительность к компонентам Климена.

Побочные эффекты

Со стороны половой системы:
- изменения частоты и интенсивности маточных кровотечений;
- прорывные кровотечения;
- межменструальные кровянистые выделения (обычно ослабляющиеся в ходе терапии);
- дисменорея;
- изменения вагинальных выделений;
- симптомы предменструального синдрома;
- болезненность;
- увеличение, доброкачественные новообразования молочных желез.

Со стороны пищеварительной системы:
- диспепсия;
- вздутие живота;
- тошнота;
- рвота;
- боль в животе;
- рецидив холестатической желтухи.

Со стороны кожи и ее производных:
- кожная сыпь;
- зуд;
- хлоазма;
- узловатая эритема.

Со стороны нервной системы:
- головная боль;
- мигрень;
- головокружение;
- тревожность;
- депрессивные симптомы;
- утомляемость.

Другие эффекты:
- учащенное сердцебиение;
- отеки;
- гипертензия;
- венозный тромбоз и тромбоэмболия;
- мышечные судороги;
- изменения массы тела;
- изменения либидо;
- нарушения зрения;
- аллергические реакции.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, вагинальное кровотечение.

Лечение: симптоматическое.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Гормональные контрацептивы	Прекратить применение этих средств
Индукторы ферментов печени	Снижение эффективности Климена
Пенициллины и тетрациклины	Снижение уровня эстрадиола в крови
Средства, подвергающиеся конъюгации	Увеличение биодоступности эстрадиола
Противодиабетические средства	Изменение потребности в этих средствах
Алкоголь	Увеличение уровня эстрадиола в крови

Регистрационное удостоверение:
П № 013533/01 от 17.08.2004



Климодиен (Climodien)

Шеринг АГ (Германия)

Эстрадиол/диеногест (Estradiol/Dienogest)
Противоклимактерические средства (эстроген + прогестаген)

Форма выпуска и состав

Табл., п.о., № 28 в блистере с календарной шкалой (1 блистер в картонной пачке)
1 табл. содержит:
эстрадиол валерат 2 мг, диеногест 2 мг

Основные эффекты

Комбинированное ЛС для непрерывной заместительной гормональной терапии в постменопаузе (не менее 1 года после последней менструации):
- восполняет дефицит эстрогенов;
- устраняет или ослабляет вегетативные и психоэмоциональные симптомы (приливы, повышенная возбудимость и др.);
- ослабляет или устраняет симптомы инволюции кожи (образование морщин) и слизистых (сухость и раздражение влагалища, боль при коитусе);
- предупреждает развитие остеопороза;
- улучшает соотношение ЛПВП/ЛПНП, снижает уровень общего холестерина и риск сердечно-сосудистых заболеваний;
- предупреждает гиперплазию эндометрия;
- уменьшает или устраняет менструальноподобные кровотечения;
- обладает антиандрогенными свойствами.

Показания

- Устранение климактерических симптомов у женщин, которые не имели менструаций по крайней мере в течение года.

Способ применения и дозы

При применении заместительной гормональной терапии впервые прием Климодиена можно начинать в любое время; при переходе с циклической комбинированной ЗГТ — в конце менструальноподобного кровотечения отмены.

Принимают непрерывно ежедневно в одно и то же время по 1 табл. **внутрь**, не разжевывая и запивая небольшим количеством жидкости. При опоздании в приеме менее 24 ч таблетку принимают как можно скорее, а следующую — в обычное время. При пропуске нескольких дней возможны нерегулярные маточные кровотечения.

Противопоказания

- Беременность и лактация.
- Вагинальное кровотечение неясного генеза.
- Рак молочной железы или подозрение на него.
- Другие гормонозависимые новообразования или подозрение на них.
- Опухоли печени (в т.ч. в анамнезе).
- Тяжелые заболевания печени.
- Обострение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии (в т.ч. в анамнезе).
- Выраженная гипертриглицеридемия.
- Гиперчувствительность к компонентам Климодиена.

Побочные эффекты

- Вначале иногда наблюдаются и исчезают в ходе лечения вагинальные прорывные кровотечения или мажущие выделения, болезненность, увеличение молочных желез, головная боль.
- В более 1% и менее 10% случаев возникают нежелательные явления, которые могут быть следствием как проводимой терапии, так и климакса.

Со стороны половой системы:

- прорывные кровотечения;
- болезненность молочных желез;
- утолщение эндометрия;
- вульвовагиниты.

Со стороны центральной нервной системы:

- головная боль;
- мигрень;
- головокружения;
- повышенная утомляемость;
- снижение настроения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- артериальная гипертензия, усугубление уже имеющейся;
- тромбофлебиты, тромбоз вен (редко).

Со стороны пищеварительной системы:

- метеоризм;
- тошнота;
- рвота;
- боль в животе;
- повышение уровня гамма-глутаминамино-трансферазы.

Со стороны кожи и ее производных:

- повышенная потливость;
- экзантема;
- экзема;
- акнеформный дерматит;
- выпадение волос.

Другие эффекты:

- изменения массы тела;
- приливы;
- кандидоз.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота или нерегулярные маточные кровотечения.

Лечение: симптоматическое.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Индукторы ферментов печени	Снижение эффективности Климодиена
Пенициллины, тетрациклины	Снижение уровня эстрадиола
Средства, подвергающиеся коньюгации	Увеличение биодоступности эстрадиола
Алкоголь	Влияние на ее эффективность ЗГТ
Противозачаточные средства	Несовместимость

Регистрационное удостоверение:
П № 013505/01-2001 от 21.11.2001

Климонорм (Klimonorm)

Йенафарм ГмбХ и Ко. КГ, компания группы Шеринг (Германия)

Эстрадиол/левоноргестрел (Estradiol/Levonorgestrel)
Противоклимактерические средства (эстроген + прогестаген)

Форма выпуска и состав

Драже
21 драже в блистере с календарной шкалой (в картонной коробке 1 блистер):
9 драже желтого цвета: эстрадиола валерат 2 мг;
12 драже коричневого цвета: эстрадиола валерат 2 мг, левоноргестрел 0,15 мг

Основные эффекты

Климонорм — ЛС для заместительной гормональной терапии:

- восполняет дефицит эстрогенов, устраняя его симптомы;
- снижает риск переломов костей;
- замедляет образование морщин;
- предупреждает развитие гиперплазии и рака эндометрия;
- снижает риск рака толстой кишки;
- регулирует менструальный цикл;
- у женщин в пременопаузе.

Показания

- ЗГТ при климактерических расстройствах, инволюционных изменениях кожи и мочеполового тракта, депрессивных состояниях в климактерическом периоде, симптомах дефицита эстрогенов вследствие естественной менопаузы или гипогонадизма, стерилизации или первичной дисфункции яичников у женщин с неудаленной маткой.
- Профилактика постменопаузального остеопороза.
- Нерегулярные менструальные циклы.
- Первичная или вторичная аменорея.

Способ применения и дозы

Принимают **внутрь**, драже проглатывают целиком, запивая небольшим количеством воды, ежедневно в одно и то же время, циклично: 9 дней — по 1 желтому драже, содержащему только эстрадиол; затем 12 дней — коричневые драже, содержащие эстрадиол и левоноргестрел. Прием возобновляют через 7 дней, в течение которых наступает менструальноподобное кровотечение.

Пропущенное драже принимают в первые 12—24 ч после случайного пропуска, при увеличении интервала возможно вагинальное кровотечение.

Лечение начинают на 5-й день менструации; при аменорее, очень редких менструациях — в любое время.

Противопоказания

- Беременность и лактация.
- Вагинальное кровотечение неясного генеза.
- Рак молочной железы или подозрение на него.
- Гормонозависимая злокачественная опухоль или подозрение на нее.
- Опухоли печени (в т.ч. в анамнезе).
- Тяжелые заболевания печени.
- Острые тромбозы при инфаркте миокарда, инсульте и др.
- Обострение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболия (в т.ч. в анамнезе).
- Выраженная гипертриглицеридемия.
- Гиперчувствительность к Климонорму.

Побочные эффекты

Со стороны половой системы:

- изменения частоты и интенсивности маточных кровотечений;
- прорывные кровотечения;
- межменструальные кровянистые выделения (обычно ослабляющиеся в ходе терапии);
- дисменорея, изменения вагинальных выделений;
- симптомы предменструального синдрома;
- болезненность, увеличение молочных желез.

Со стороны пищеварительной системы:

- диспепсия;
- вздутие живота;
- тошнота;
- рвота;
- боль в животе;
- рецидив холестатической желтухи.

Со стороны кожи и ее производных:

- кожная сыпь;
- зуд;
- хлоазма;
- узловатая эритема.

Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- мигрень;
- головокружение;
- тревожность;
- депрессивные симптомы;
- утомляемость.

Другие эффекты:

- учащенное сердцебиение;
- отеки;
- гипертензия;
- венозный тромбоз и тромбоэмболия;
- мышечные судороги;
- изменения массы тела;
- изменения либидо;
- нарушения зрения;
- аллергические реакции.

Передозировка

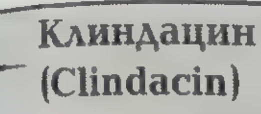
Симптомы: тошнота, рвота, вагинальное кровотечение.

Лечение: симптоматическое.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Гормональные контрацептивы	Прекратить применение этих средств
Индукторы ферментов печени	Снижение эффективности Климонорма
Пенициллины и тетрациклины	Снижение уровня эстрадиола в крови
Средства, подвергающиеся конъюгации	Увеличение биодоступности эстрадиола
Противодиабетические средства	Изменение потребности в этих средствах
Алкоголь	Увеличение уровня эстрадиола в крови

Регистрационное удостоверение:
П-8-242 № 008823 от 02.12.2004



Клиндацин (Clindacin)

ОАО «Химфармкомбинат «Акрихин» (Россия)

Клиндамицин (Clindamycin)

Антибиотик группы линкозамидов

Форма выпуска

Крем ваг. 2%, туба алюм. 20 г

Механизм действия

Антибиотик группы линкозамидов для вагинального применения. Механизм действия связан с нарушением внутриклеточного синтеза белка в микробной клетке на уровне 50S-субъединицы рибосом.

Клиндамицин обладает широким спектром действия, оказывает бактериостатическое действие, в более высоких концентрациях в отношении некоторых микроорганизмов — бактерицидное.

Активен в отношении микроорганизмов, вызывающих бактериальные вагинозы: *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Bacteroides* spp., *Mycoplasma hominis*, *Peptostreptococcus* spp.

К клиндамицину не чувствительны *Trichomonas vaginalis* и *Candida albicans*.

Показания

- Бактериальный вагиноз.

Способ применения и дозы

Разовая доза — 5 г крема (соответствует 1 полному аппликатору или 100 мг клиндамицина фосфата), которые с помощью аппликатора вводятся **интравагинально** на ночь в течение 3—7 дней.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к клиндамицину или линкомицину.

Предостережения, контроль терапии

- Клинических исследований по применению клиндамицина у женщин в I триместре беременности не проводилось, поэтому применение его возможно только в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает риск для плода.
- Применение во II и III триместрах беременности возможно, т.к. не обнаружено какого-либо неблагоприятного влияния на плод.
- Неизвестно, выделяется ли клиндамицин с молоком матери при интравагинальном применении, поэтому следует сопоставить пользу от применения клиндамицина в период грудного вскармливания и возможный риск для младенца.

Взаимодействие

Между клиндамицином и эритромицином отмечено антагонистическое взаимодействие.

Регистрационное удостоверение:
№ 000956/01-2002 от 04.01.2002

Компливит «Мама» для беременных и кормящих женщин (Complivitum Mama)

ОАО «УфаВИТА» (Россия), входит в группу компаний «Фармстандарт»

Поливитаминные средства + мультиминералы

Форма выпуска и состав

Табл., п.о.

1 табл. содержит:

активные вещества: ретинола ацетат 0,5675 мг (1650 МЕ), α-токоферола ацетат 20 мг, тиамина гидрохлорид 2 мг, рибофлавин 2 мг, пиридоксина гидрохлорид 5 мг, аскорбиновая кислота 100 мг, никотинамид 20 мг, фолиевая кислота 0,4 мг, кальция пантотенат 10 мг, цианокобаламин 5 мкг, эргокальциферол 6,25 мкг (250 МЕ), фосфор (в виде кальция фосфата дигидрата) 19 мг, железо (в виде железа сульфата гидрата) 10 мг, марганец (в виде марганца сульфата гидрата) 2,5 мг, медь (в виде меди сульфата пентагидрата) 2 мг, цинк (в виде цинка сульфата) 10 мг, кальций (в виде кальция фосфата дигидрата) 25 мг, магний (в виде магния карбоната) 25 мг;

вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, тальк, крахмал картофельный, лимонная кислота, повидон, кальция стеарат, кислота стеариновая, желатин, сахароза, гидроксипропилцеллюлоза, полиэтиленоксид 4000, титана диоксид, краситель кислотный красный, краситель Е-104, тропеолин О

Основные эффекты

- Комбинированное поливитаминное ЛС с микро- и макроэлементами, действие которого обусловлено эффектами входящих в его состав компонентов.

Показания

- Профилактика и лечение гиповитаминоза и дефицита минеральных веществ в период подготовки к беременности, во время беременности и грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутрь, по 1 табл. после завтрака, запивая жидкостью. Длительность приема определяется индивидуально.

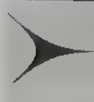
Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам ЛС.
- Детский возраст.
- Гипервитаминоз А.
- Повышенное содержание кальция и железа в организме.
- Мочекаменная болезнь.
- Пернициозная B_{12}-дефицитная анемия.

Побочные эффекты

- Возможны аллергические реакции.

Регистрационное удостоверение:
Р № 002958/01-2003 от 04.11.2003



Кондилин (Condylin)

Яманучи Юроп Б.В. (Нидерланды)

Подофиллотоксин (Podophyllotoxin)
Дерматотропные средства, противоопухолевые средства растительного происхождения

Форма выпуска

Р-р д/нар. прим. 0,5% с аппликаторами

Основные эффекты

- Обладает местным цитостатическим и мумифицирующим эффектами.

Фармакокинетика

При применении 0,1 мл (кондиломы площадью более 4 см²) C_{max} достигается через 1—2 ч, $T_{1/2}$ — 1—4,5 ч. При применении 0,15 мл наблюдается более замедленное выведение ЛС.

Случаев кумуляции не описано.

Показания

- Местное лечение остроконечных кондилом.

Способ применения и дозы

Кондилин наносят с осторожностью с помощью аппликатора только на кондиломы 2 р/сут в течение 3 дней, далее делается 4-дневный перерыв; возможен повторный 3-дневный курс лечения. Общая продолжительность терапии не более 5 недель.

Противопоказания

- Беременность.
- Лактация.
- Детский возраст (до 12 лет).
- Применение других ЛС, содержащих подофиллотоксин.
- Повышенная чувствительность к компонентам Кондилина.

Предостережения, контроль терапии

- Перед применением Кондилина следует вымыть пораженные участки с мылом и хорошо просушить.
- Раздражение и изъязвление при попадании Кондилина на здоровые участки кожи и слизистых можно предотвратить при помощи защитных мазей, кремов и т.д. При развитии отека и баланопостита возможно применение противовоспалительных ЛС.
- При попадании Кондилина в глаза необходимо их срочно промыть большим количеством воды.
- Нанесение Кондилина на поверхность более 10 см² может привести к реакциям, связанным с резорбтивным действием.
- При случайном приеме внутрь необходимо промыть желудок, контролировать электролитный, газовый баланс, картину периферической крови, функциональное состояние печени.
- Во время лечения следует исключить половые контакты либо использовать барьерные контрацептивы.

Побочные эффекты

Местные реакции: возможно покраснение, незначительная боль, изъязвления кондиломы. При наличии больших кондилом в препуциальной области возможны отек и баланопостит.

Передозировка

При местном применении больших доз Кондилина его следует смыть мылом и водой.

Взаимодействие

Следует избегать совместного применения с другими ЛС, содержащими подофиллотоксин.

Регистрационное удостоверение:
П № 013828/01-2002 от 14.03.2002

Л



Ливарол (Livarol)

ОАО «Нижфарм» (Россия)

Кетоконазол (Ketoconazole)
Противогрибковые средства

Форма выпуска и состав

Супп. ваг.
1 супп. содержит:
активное вещество: кетоконазол 0,4 г;
основа: полиэтиленоксид 1500, полиэтиленоксид 400

Механизм действия

Оказывает фунгицидное и фунгистатическое действие в отношении дерматофитов (*Trichophyton* spp., *Epidermophyton floccosum, Microsporum* spp.) и дрожжей (*Pityrosporum* spp., *Candida* spp., включая *C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. tropicalis, C. parapsilosis*). Механизм действия заключается в угнетении биосинтеза эргостерола и изменении липидного состава мембраны грибов.

Активен в отношении стафилококков и стрептококков.

Фармакокинетика

При интравагинальном введении свечей всасывание минимально (менее 1%).

Показания

- Лечение острого и хронического рецидивирующего вагинального кандидоза.
- Профилактика возникновения грибковых инфекций влагалища при пониженной резистентности организма и на фоне лечения антибактериальными средствами и другими ЛС, нарушающими нормальную микрофлору влагалища.

Способ применения и дозы

Предварительно освободив суппозиторий от контурной упаковки, вводят его глубоко во влагалище в положении лежа на спине по 1 суппозиторию в сутки в течение 3—5 дней в зависимости от течения заболевания, при необходимости курс лечения повторяют до выздоровления.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам Ливарола.

С осторожностью применять:

- при беременности и лактации (при решении вопроса о назначении Ливарола беременным и кормящим грудью женщинам, как и всегда в этих ситуациях, следует тщательно взвешивать соотношение польза/риск).

Побочные эффекты

- Как правило, Ливарол переносится хорошо. Очень редко возможно возникновение аллергических реакций (зуд, жжение) в месте введения.

Регистрационное удостоверение:
Р № 002290/01-2003 от 11.04.2003



Линдинет 20 (Lindynette 20)

Гедеон Рихтер А.О. (Венгрия)

Этинилэстрадиол/гестоден
(Ethinylestradiol/Gestodene)
Эстрогены, гестагены; их гомологи и антагонисты

Форма выпуска и состав

Табл., п.о.
1 табл. содержит:
активные вещества: этинилэстрадиол 20 мкг, гестоден 75 мкг;
вспомогательные вещества: натрия кальция эдетат, магния стеарат, кремний коллоидный безводный, повидон, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат;
состав оболочки: Д + С Желтый № 10 CI 47005 (Е-104), повидон, титана диоксид CI 7791 (Е-171), макрогол 6000, тальк, кальция карбонат, сахароза

Механизм действия

Монофазное гестаген-эстрогенное контрацептивное средство. Угнетает секрецию гонадотропных гормонов гипофиза, тормозит созревание фолликулов и препятствует процессу овуляции. Повышает вязкость цервикальной слизи, что затрудняет проникновение сперматозоидов в матку.

Линдинет 20, помимо предупреждения беременности, оказывает положительное влияние на менструальный цикл (при его нарушении): месячный цикл становится регулярным, снижается объем кровопотери во время менструации и частота развития железодефицитной анемии, снижается частота дисменореи, снижается частота появления функциональных овариальных кист, снижается частота внематочной беременности.

При применении Линдинета 20 снижается частота появления фиброаденом и фиброзных кист в молочных железах, воспалительных заболеваний органов малого таза и рака эндометрия. Улучшается состояние кожи при угревой сыпи.

Фармакокинетика

Гестоден после приема внутрь быстро и практически на 100% всасывается их ЖКТ. После одноразового приема C_{max} отмечается через 1 ч и составляет 2—4 нг/мл. Биодоступность — около 99%.

Гестоден связывается с альбуминами и глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). 1—2% находится в плазме в свободной форме, 50—75% специфически связывается с ГСПГ. Повышение уровня ГСПГ в крови, вызванное этинилэстрадиолом, влияет на уровень гестодена: растет фракция, связанная с ГСПГ, и снижается фракция, связанная с альбуминами. Средний V_d — 0,7—1,4 л/кг.

Гестоден биотрансформируется в печени. Средние значения клиренса составляют 0,8—1 мл/мин/кг. Уровень гестодена в сыворотке крови снижается двухфазно. $T_{1/2}$ в конечной фазе — 12—20 ч. Гестоден выводится только в форме метаболитов, 60% — с мочой, 40% — с калом.

Этинилэстрадиол после приема внутрь всасывается быстро и практически полностью. Средняя C_{max} в сыворотке крови достигается через 1—2 ч после приема и составляет 30—80 нг/мл. Биодоступность из-за пресистемной конъюгации и первичного метаболизма около 60%.

Полностью (около 98,5%), но неспецифически связывается с альбуминами и индуцирует повышение уровня ГСПГ в сыворотке крови. Средний V_d — 5—18 л/кг.

C_{ss} устанавливается к 3—4-му дню приема Линдинета 20, и она на 20% выше, чем после однократного приема.

Подвергается ароматическому гидроксилированию с образованием гидроксилированных и метилированных метаболитов, которые присутствуют в форме свободных метаболитов или в форме конъюгатов (глюкуронидов и сульфатов). Метаболический клиренс из плазмы крови составляет около 5—13 мл.

Концентрация в сыворотке крови снижается двухфазно. $T_{1/2}$ второй фазы — около 16—24 ч. Этинилэстрадиол выделяется только в форме метаболитов, в соотношении 2:3 с мочой и желчью.

Показания

- Контрацепция.

Способ применения и дозы

Следует принимать по 1 табл. в сутки (по возможности в одно и то же время суток) в течение 21 дня, после чего следует 7-дневный перерыв. Во время 7-дневного перерыва появляется менструальноподобное кровотечение. После 7-дневного перерыва независимо от того, закончилось кровотечение или только начинается, продолжают прием ЛС из следующей упаковки. Таким образом, 3 недели — прием драже, 1 неделя — перерыв. Прием Линдинета 20 из каждой новой упаковки начинают в один и тот же день недели. Первый прием Линдинета 20 надо начинать с первого дня менструального цикла.

После аборта в I триместре беременности можно начинать прием Линдинета 20 сразу же после операции. В этом случае нет необходимости в применении дополнительных методов контрацепции.

После родов прием Линдинета 20 можно начинать через 21—28 суток после родов или аборта. В этих случаях в первые 7 суток необходимо применять дополнительные методы контрацепции. Если после родов или аборта уже имелся сексуальный контакт, тогда перед началом приема ЛС следует исключить беременность или отложить начало приема до первой менструации.

При пропуске приема таблетки пропущенную таблетку надо принять как можно быстрее. Если интервал в приеме таблеток составил менее 36 ч, то эффективность Линдинета 20 не снизится, и в этом случае нет необходимости в применении дополнительного метода контрацепции. Остальные таблетки надо принимать в обычное время. Если интервал составил больше 36 ч, то эффективность Линдинета 20 может снижаться. В этом случае женщина должна принять пропущенную таблетку, а следующие таблетки она должна принимать в нормальном режиме. В этом случае в последующие 7 суток необходимо применять дополнительные методы контрацепции. Если в упаковке осталось менее 7 табл., прием Линдинета 20 из следующей упаковки следует начинать без перерыва. В этом случае менструальноподобное кровотечение не происходит до завершения приема ЛС из второй упаковки, но могут появляться мажущие или прорывные кровотечения.

Если менструальноподобное кровотечение не наступает после завершения приема Линдинета 20 из второй упаковки, то перед продолжением приема ЛС следует исключить беременность.

Если в течение 3—4 ч после приема Линдинета 20 начинается рвота и/или диарея, возможно снижение контрацептивного эффекта. Если симптомы прекратились в течение 12 ч, то надо принять еще 1 табл. дополнительно. После этого следует продолжать прием таблеток обычным образом. Если симптомы продолжаются больше 12 ч, то необ-

ходимо использовать дополнительные методы контрацепции в последующие 7 суток.

Для задержки менструации прием Линдинета 20 надо продолжать из новой упаковки без 7-дневного перерыва. Менструацию можно задерживать так долго, как это необходимо, до конца приема последней таблетки из второй упаковки. При задержке менструации могут появляться прорывные или мажущие кровотечения. Регулярный прием Линдинета 20 можно восстановить после обычного 7-дневного перерыва.

Таблетки следует принимать **внутрь**, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды, независимо от приема пищи.

Противопоказания

- Заболевания или выраженные нарушения функции печени.
- Опухоли печени (в т.ч. в анамнезе).
- Тромбозы и тромбоэмболии (в т.ч. в анамнезе).
- Инфаркт миокарда (в т.ч. в анамнезе).
- Сердечная недостаточность.
- Цереброваскулярные нарушения (в т.ч. в анамнезе).
- Состояния, предшествующие тромбозу (в т.ч. транзиторные ишемические атаки, стенокардия).
- Коагулопатия.
- Серповидно-клеточная анемия.
- Эстрогенозависимые опухоли, в т.ч. опухоли молочной железы или эндометрия (в т.ч. в анамнезе).
- Сахарный диабет, осложненный микроангиопатиями.
- Маточные кровотечения неясной этиологии.
- Идиопатическая желтуха и зуд во время беременности.
- Наличие в анамнезе герпеса гениталий.
- Отосклероз с ухудшением состояния во время предыдущей беременности.
- Беременность.
- Повышенная чувствительность к компонентам Линдинета 20.

Предостережения, контроль терапии

- Курение в период применения гормональных контрацептивов увеличивает риск развития кардиоваскулярных осложнений. Этот риск возрастает с возрастом (старше 35 лет). Поэтому женщинам, принимающим Линдинет 20, рекомендуют прекратить курение или снизить количество выкуриваемых сигарет. Применение Линдинета 20 увеличивает риск развития цереброваскулярных заболеваний.
- Женщинам, имеющим в анамнезе артериальную гипертензию или заболевания почек, в период приема Линдинета 20 необходимо тщательно контролировать АД, и, если отмечается значительное повышение АД, прием ЛС следует прекратить. У большинства пациенток с прекращением приема Линдинета 20 АД возвращается к норме.
- Риск развития венозных тромбоэмболических заболеваний (ВТЗ) у женщин, принимающих пероральные гормональные контрацептивы, выше, чем у не принимающих. Однако этот риск менее значителен, чем риск ВТЗ беременных. Из 100 000 беременных женщин приблизительно у 60 наблюдается ВТЗ, в то время как частота появления ВТЗ среди женщин, принимающих гестоден в комбинации, составляет около 30—40 случаев из 100 000 женщин в год.
- Риск появления артериальных или венозных тромбоэмболических заболеваний увеличивают следующие факторы: возраст старше 35 лет, курение, положительный семейный анамнез по ВТЗ, ожирение (индекс массы тела выше 30 кг/м^2), нарушение жирового обмена, артериальная гипертензия, заболевания клапанов сердца, фибрилляция предсердий, длительная иммобилизация, тяжелая операция, операция на ногах, тяжелая травма.
- В связи с тем что риск тромбоэмболических заболеваний растет в послеоперационном периоде, необходимо прекратить прием Линдинета 20 за 4 недели до запланированной операции и возобновить прием через 1 неделю после активизации пациентки.
- При появлении мигрени, ухудшении течения мигрени или при появлении постоянной или непривычно сильной головной боли прием Линдинета 20 надо прекратить.
- Прием Линдинета 20 надо немедленно прекратить при появлении генерализованного зуда или при появлении эпилептического припадка.
- На фоне приема гормональных контрацептивов может наблюдаться снижение толерантности к углеводам.
- В некоторых случаях при применении гормональных контрацептивов было обнаружено повышение уровня триглицеридов в крови. Ряд гестагенов снижает концентрацию ЛПВН в плазме крови. В связи с тем что эстроген повышает концентрацию ЛПВН в плазме крови, влияние пероральных противозачаточных средств на обмен липидов зависит от равновесия эстрогена и гестагена и от дозы и формы гестагена.
- У женщин с наследственной гиперлипидемией, принимающих ЛС с эстрогеном, было обнаружено увеличение триглицеридов в плазме крови.
- При применении Линдинета 20, особенно в первые 3 месяца приема, могут появляться межменструальные (мажущие или прорывные) кровотечения. Если кровотечение сохраняется более длительно или появляется после того, как сформировались регулярные циклы, следует исключить беременность и злокачественные новообразования.
- В отдельных случаях менструальноподобное кровотечение в течение 7-дневного интервала не появляется. Если перед этим был нарушен режим приема ЛС или если кровотечение отсутствует после приема второй упаковки, до про-

должения курса приема Линдинета 20 надо исключить беременность.

- Перед началом применения Линдинета 20 следует собрать подробный семейный и личный анамнез, провести общемедицинский и гинекологический осмотр (измерение АД, исследование молочных желез, исследование органов малого таза, цитологическое исследование мазка), а также необходимые лабораторные исследования (функциональные показатели печени, почек, надпочечников, щитовидной железы, показатели свертывания крови и фибринолитических факторов, уровни липопротеинов и транспортных протеинов).
- Пациентку следует предупредить, что применение Линдинета 20 не защищает ее от инфекций, передающихся половым путем, в частности от СПИДа.
- При остром или хроническом нарушении функции печени следует прекратить прием Линдинета 20 до нормализации показателей функции печени.
- В случае появления депрессии при приеме Линдинета 20 целесообразно отменить его и временно перейти на другой метод контрацепции для уточнения связи между развитием депрессии и приемом ЛС. Назначение Линдинета 20 пациенткам, имевшим депрессию в анамнезе, возможно только под тщательным наблюдением, при появлении признаков депрессии ЛС следует отменить.
- При применении пероральных контрацептивов концентрация фолиевой кислоты в крови может снизиться. Это имеет клиническое значение только в случае наступления беременности через короткий промежуток времени после завершения курса приема перорального контрацептива.
- Под действием пероральных контрацептивов некоторые лабораторные показатели (функциональные показатели печени, почек, надпочечников, щитовидной железы, показатели свертывания крови и фибринолитических факторов, уровни липопротеинов и транспортных протеинов) могут изменяться.
- При необходимости назначения Линдинета 20 в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания. Активные вещества ЛС в небольших количествах выделяются с грудным молоком.

С особой осторожностью назначать при:
- наличии случаев заболевания раком молочной железы в семейном анамнезе;
- хорее беременных (предшествующее назначение может ухудшать течение хореи беременных);
- сахарном диабете;
- эпилепсии;
- заболеваниях желчного пузыря, особенно желчнокаменной болезни (в т.ч. в анамнезе);
- печеночной недостаточности;
- холестатической желтухе (в т.ч. беременных в анамнезе);
- артериальной гипертензии;
- длительной иммобилизации;
- больших хирургических вмешательствах;
- депрессии (в т.ч. в анамнезе);
- мигрени.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы (редко):
- тромбоэмболия;
- тромбоз (в т.ч. сосудов сетчатки глаза);
- повышение АД.

Со стороны пищеварительной системы (иногда):
- тошнота, рвота.

Со стороны половой системы (иногда):
- межменструальные кровянистые выделения;
- изменения влагалищной секреции.

Со стороны эндокринной системы (иногда):
- чувство напряжения в молочных железах;
- изменения массы тела;
- изменения либидо.

Со стороны нервной системы:
- эмоциональная лабильность;
- депрессия;
- головокружение;
- головные боли;
- мигрень;
- слабость;
- усталость.

Другие эффекты:
- боли в низу живота;
- хлоазма;
- дискомфорт при ношении контактных линз;
- задержка жидкости и натрия в организме;
- аллергические реакции;
- нарушение толерантности к глюкозе.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, влагалищное кровотечение.

Лечение: назначают симптоматическую терапию, специфического антидота нет.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Ампициллин, тетрациклин, рифампицин, барбитураты, карбамазепин, фенилбутазон, фенитоин, гризеофульвин, топирамат, фелбамат, окскарбазепин	Снижают контрацептивную активность Линдинета 20. Во время приема Линдинета 20 с вышеперечисленными ЛС, а также в течение 7 дней после завершения курса их приема необходимо применять другие негормональные (презерватив, спермицидные гели) методы контрацепции. При применении рифампицина дополнительные методы контрацепции следует применять в течение 4 недель после завершения курса его приема
ЛС, повышающие моторику ЖКТ	Снижают всасывание активных веществ и уровень их в плазме крови

Группы и ЛС	Результат
ЛС, которые тормозят активность печеночных ферментов (в т.ч. итраконазол, флуконазол)	Повышают концентрацию этинилэстрадиола в плазме крови
Препараты зверобоя (в т.ч. настой)	Снижают концентрацию активных веществ в крови, что может привести к появлению прорывных кровотечений, беременности. Причиной этого является индуцирующее действие зверобоя на ферменты печени, которое продолжается еще 2 недели после завершения курса приема зверобоя
ЛС, которые подвергаются сульфатированию в стенке кишечника (в т.ч. аскорбиновая кислота)	Конкурентно тормозят сульфатирование этинилэстрадиола и тем самым усиливают биологическую доступность этинилэстрадиола
Циклоспорин, теофиллин	Этинилэстрадиол путем ингибирования ферментов печени или ускорения конъюгации (в первую очередь глюкуронирования) может влиять на метаболизм этих ЛС; концентрация этих ЛС в плазме крови может повышаться или снижаться
Ритонавир	Снижает AUC этинилэстрадиола на 41%. В связи с этим во время применения ритонавира следует применять гормональный контрацептив с более высоким содержанием этинилэстрадиола или применять дополнительно негормональные методы контрацепции

Регистрационное удостоверение:
П № 015122/01-2003 от 30.06.2003

Логест (Logest)

Шеринг СА (Франция), дочернее предприятие Шеринг АГ (Германия)

Этинилэстрадиол/гестоден
(Ethinylestradiol/Gestodene)
Контрацептивные средства
(эстроген + прогестоген)

Форма выпуска

Драже

Основные эффекты

Низкодозированный монофазный пероральный комбинированный контрацептив:

- подавляет овуляцию;
- увеличивает вязкость шеечной слизи и затрудняет попадание сперматозоидов в матку;
- эндометрий не готовится к имплантации яйцеклетки;
- менструации становятся регулярными, их интенсивность уменьшается, болезненность снижается или исчезает.

Показания

- Контрацепция.

Способ применения и дозы

Ежедневно 1 драже **внутрь** в одно и то же время в течение 21 дня. Прием возобновляют через 7 дней. При пропуске следует принять драже в течение 12 ч, увеличение интервала снижает надежность контрацепции.

Начинают прием с первого дня менструации, при переходе с других ЛС на Логест не делают перерыва в приеме средств. После аборта в I триместре беременности прием начинают немедленно, во II — на 21—28-й дни, как и после родов.

Противопоказания

- Тромбозы, состояния, предшествующие тромбозам (в т.ч. в анамнезе).
- Стенокардия, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения, неконтролируемая артериальная гипертензия.
- Мигрень с очаговыми неврологическими симптомами (в т.ч. в анамнезе).
- Сахарный диабет с сосудистыми осложнениями.
- Панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией (в т.ч. в анамнезе).
- Печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей).
- Опухоли печени (в т.ч. в анамнезе).
- Гормонозависимые злокачественные новообразования или подозрение на них
- Вагинальное кровотечение неясного генеза.
- Беременность, подозрение на нее.
- Кормление грудью.
- Гиперчувствительность к компонентам Логеста.
- Длительная иммобилизация, серьезные хирургические вмешательства, операции на ногах, обширные травмы.

Предостережения, контроль терапии

С осторожностью назначать при:

- выраженных нарушениях жирового обмена;
- тромбофлебите поверхностных вен;
- отосклерозе с ухудшением слуха;
- мигрени;
- идиопатической желтухе или зуде при предшествующей беременности;
- врожденной гипербилирубинемии;
- сахарном диабете;

- системной красной волчанке;
- гемолитическом уремическом синдроме;
- болезни Крона;
- серповидно-клеточной анемии;
- артериальной гипертензии.

Побочные эффекты

Со стороны половой системы:
- болезненность, увеличение молочных желез, выделения из них;
- мажущие кровянистые выделения;
- прорывные маточные кровотечения;
- изменение либидо.

Со стороны нервной системы:
- головная боль;
- мигрень.

Со стороны органа зрения:
- непереносимость контактных линз;
- нарушение зрения.

Со стороны пищеварительной системы:
- тошнота;
- рвота;
- боли в животе;
- холестатическая желтуха.

Со стороны кожи и ее производных:
- кожные реакции;
- генерализованный зуд.

Другие эффекты:
- задержка жидкости;
- изменение массы тела;
- аллергические реакции;
- повышенная утомляемость, диарея, тромбоз, тромбоэмболии, хлоазма (редко).

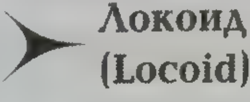
Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, мажущие кровянистые выделения или метроррагия.
Лечение: симптоматическое.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Сульфаниламиды, пиразолоны	Повышение метаболизма Логеста
Индукторы ферментов печени	Повышение клиренса Логеста, возможны прорывные кровотечения и/или снижение надежности контрацепции
Ампициллины и тетрациклины	Снижение надежности контрацепции
Циклоспорин и другие средства с аналогичным метаболизмом	Логест изменяет их содержание в плазме и тканях
Гипогликемические средства и непрямые антикоагулянты	Коррекция доз этих средств

Регистрационное удостоверение:
П-8-242 № 011107 от 21.05.2004



Локоид (Locoid)

Яманучи Юроп Б.В. (Нидерланды)

Гидрокортизона бутират
(Hydrocortisone Butyrate)
Глюкокортикоиды для наружного применения, гидрокортизона 17-бутират

Форма выпуска

Мазь 0,1%, туба 30 г

Механизм действия

Локоид является синтетическим негалогенизированным глюкокортикоидным ЛС для местного применения. Оказывает противовоспалительное, противоотечное, противозудное действие. Эффективность его сравнима с галогенизированными стероидами.

Фармакокинетика

Нанесенный на кожу Локоид **накапливается** в эпидермисе, в основном в зернистом слое. **Метаболизируется** Локоид главным образом в коже, так что в системный кровоток попадает уже слабый стероид гидрокортизон. Дальнейший метаболизм происходит в печени. Метаболиты и незначительная часть неизмененного гидрокортизона 17-бутирата **выделяются** с мочой и калом.

Показания

- Экзема.
- Дерматиты.
- Псориаз.
- Другие чувствительные к местным ГКС заболевания кожи.

Способ применения и дозы

Небольшие количества Локоида **наносят** на пораженную кожу 1—3 р/сут. При положительной динамике Локоид применяют от 1 до 3 раз в неделю. Для улучшения проникновения Локоид наносят массирующими движениями. В случаях резистентного течения заболеваний, например при локализации плотных псориатических бляшек на локтевых областях, коленях, Локоид необходимо применять под окклюзионными повязками. Доза ЛС, используемая в течение недели, в обычных случаях не должна превышать 30—60 г.

Противопоказания

- Розовые угри, локализующиеся на лице.
- Вульгарные угри.
- Дерматит, локализующийся в области рта.
- Перианальный, генитальный зуд.
- Дерматиты, осложненные бактериальной (например, импетиго), вирусной (например, *Herpes simplex*), грибковой (например, кандидами или дерматофитами) инфекциями.

- Паразитарные поражения кожи (чесотка).
- Повышенная чувствительность к Локоиду.

Предостережения, контроль терапии

- Применение Локоида в рекомендуемых дозах не вызывает подавления гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, даже если длительное и в больших дозах применение Локоида может привести к увеличению содержания кортизола. При отмене Локоида продукция кортизола быстро нормализуется.
- Воздействие на плод может быть особенно выраженным при нанесении Локоида на большие поверхности. Нет данных о количестве гидрокортизона, выделяющегося с грудным молоком, рекомендуется соблюдать особую осторожность при назначении ЛС в период лактации.
- Локоид можно применять у детей с 6-месячного возраста. При нанесении его на область лица или под окклюзионные повязки продолжительность курса лечения необходимо сокращать. При применении ЛС в течение длительного времени необходимо наблюдать за массой тела, ростом, уровнем кортизола в плазме. У детей, которые еженедельно получали по 30—60 г Локоида, не было выявлено нарушений функции коры надпочечников.

Побочные эффекты

Местные реакции: редко — раздражение кожи.

Риск местных и системных побочных эффектов возрастает при длительном применении Локоида на больших поверхностях поврежденной кожи и при использовании окклюзионных повязок. Риск возникновения побочных эффектов, характерных для ГКС, при применении Локоида ниже, чем при применении галогенизированных стероидов.

Регистрационное удостоверение:
П № 013840/01-2002 от 18.03.2002

Люкрин депо (Lucrin depo)

Abbott Laboratories (Испания)

Лейпрорелин (Leuprorelin)
Противоопухолевые средства, гонадотропин-рилизинг гормона аналоги

Форма выпуска и состав

Лиоф. д/сусп. для в/м введ.

1 фл. содержит:

активное вещество: лейпрорелин ацетат 3,75 мг;

вспомогательные вещества: желатин, сополимер DL-молочной и гликолевой кислот, маннит;

состав растворителя: в каждой ампуле содержится карбоксиметилцеллюлоза натрия 10 мг, маннит 100 мг, полисорбат 80 — 2 мг, вода для инъекций до 2 мл

Основные эффекты

- Лейпрорелин ацетат является синтетическим пептидным аналогом (агонистом) гонадотропин-рилизинг-гормона; имеет большую активность, чем естественный гормон.
- Взаимодействует с рецепторами гонадорелина гипофиза, вызывает их кратковременную стимуляцию с последующим длительным угнетением их активности.
- Обратимо подавляет выделение гипофизом лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона, снижает концентрацию тестостерона в крови у мужчин и эстрадиола — у женщин, вызывает после кратковременной начальной стимуляции десенситизацию рецепторов.
- После первой в/м инъекции в течение 1 недели концентрация половых гормонов как у мужчин, так и у женщин повышается (физиологическая реакция). В этот же период повышается концентрация кислой фосфатазы в плазме, которая восстанавливается к 3—4-й неделе лечения. К 21-му дню после первого введения концентрация половых гормонов снижается ниже исходного уровня: у мужчин концентрация тестостерона достигает посткастрационного уровня, у женщин концентрация эстрадиола снижается до уровня, соответствующего овариоэктомии или постменопаузе. Это состояние сохраняется в течение всего периода лечения, что приводит к торможению роста и обратному развитию гормонозависимых опухолей (фибромиома матки, рак предстательной железы). После прекращения лечения восстанавливается физиологическая секреция гормонов.

Фармакокинетика

Лейпрорелин ацетат не активен при приеме внутрь. Биодоступность при п/к и в/м введении сопоставима.

Биодоступность у мужчин — 98%, у женщин — 75%. Средний равновесный объем распределения — 27 л. Связь с белками плазмы — 43—49%. Системный клиренс — 7,6 л.

Лейпрорелин, являясь пептидом, подвергается метаболической деградации, главным образом, пептидазой до более коротких неактивных пептидов — пентапептида (метаболит I), трипептидов (метаболиты II и III) и дипептида (метаболит IV).

Время достижения максимальной концентрации основного метаболита M-I — 2—6 ч и соответствует 6% от максимального уровня лейпрорелина. Через 1 неделю после инъекции средняя концентрация M-I в плазме — 20% от средней концентрации лейпрорелина. Равновесная концентрация достигается через 7—14 суток после инъекции.

Лейпрорелин и его метаболит M-I выводятся почками: менее 5% от введенной дозы в течение 27 суток после инъекции.

Показания

- **Прогрессирующий рак предстательной железы** (паллиативное лечение), в т.ч. когда орхиэктомия или лечение эстрогенами не показаны или не применимы у данного пациента.
- **Эндометриоз** (на период до 6 месяцев как основная терапия или дополнение к хирургическому лечению).
- **Фибромиома матки** (на период до 6 месяцев в качестве предоперационной подготовки к удалению миомы или гистерэктомии, а также для симптоматического лечения и улучшения состояния у женщин в период менопаузы, которые отказываются от хирургического вмешательства).

Способ применения и дозы

Вводят **в/м или п/к** 1 раз в месяц. Место инъекции следует периодически менять.

При раке предстательной железы разовая доза — 3,75 мг или 7,5 мг.

Рекомендуемая разовая доза **при эндометриозе и фибромиомах матки** — 3,75 мг. Женщинам репродуктивного возраста первую инъекцию производят на 3-й день менструации. Продолжительность лечения не более 6 месяцев.

Растворы для инъекций готовят непосредственно перед введением с использованием прилагаемого растворителя в концентрации 3,75 мг/1 мл.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к лейпрорелину, аналогичным ЛС белкового происхождения или к любому другому вспомогательному веществу, входящему в состав лекарственной формы.
- Хирургическая кастрация.
- Беременность и период кормления грудью.
- Вагинальные кровотечения неустановленной этиологии.
- Рак предстательной железы (гормононезависимый).

Предостережения, контроль терапии

- Люкрин депо должен применяться только под наблюдением врача.
- **Рак предстательной железы.** В течение первых нескольких недель лечения Люкрином депо могут развиться преходящие симптомы ухудшения состояния или появиться дополнительные признаки и симптомы основного заболевания. У незначительного числа больных могут усилиться боли в костях, которые купируются при симптоматическом лечении. Усиление симптомов ухудшения состояния в течение первых нескольких недель лечения Люкрином депо у пациентов с метастазами в позвоночник, с обструкцией мочевыводящих путей или с гематурией может повлечь за собой неврологические проблемы, такие как временная слабость нижних конечностей, парестезия и утяжеление урологической симптоматики. Поэтому в течение первых нескольких недель лечения больным с наличием метастазов в позвоночнике и выраженной обструкцией мочевыводящих путей требуется тщательное наблюдение.
- **Эндометриоз/фибромиома матки.** В самом начале курса лечения обычно отмечают преходящее нарастание концентрации половых стероидных гормонов, что обусловливает физиологические проявления действия ЛС. Некоторое усугубление симптоматики в начале терапии Люкрином депо достаточно быстро проходит при продолжении лечения адекватно подобранными дозами.
- Во время лечения и до восстановления менструаций должны применяться негормональные методы контрацепции.
- Способность к оплодотворению, или фертильность, подавленная в результате терапии, восстанавливается в период до 24 недель после окончания лечения.
- Применение Люкрина депо у женщин вызывало угнетение функции гипофизарно-гонадотропной системы. После окончания лечения функция восстанавливается через 3 месяца. Однако диагностические тесты, свидетельствующие о функции гипофизы или половых желез, проводимые во время лечения и в период до 3 месяцев после его окончания, могут искажаться.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- отеки;
- стенокардия;
- сердцебиение;
- брадикардия;
- тахикардия;
- аритмия;
- хроническая сердечная недостаточность;
- изменения на ЭКГ;
- повышение АД;
- инфаркт миокарда;
- флебит;
- эмболия ветвей легочной артерии;
- инсульт;
- тромбозы;
- транзиторные ишемические атаки.

Со стороны пищеварительной системы:

- изменение (повышение, снижение или отсутствие) аппетита, вкуса;
- сухость во рту или гиперсаливация;
- жажда;
- дисфагия;
- тошнота;
- рвота;
- диарея или запор;
- метеоризм;
- увеличение или снижение массы тела;
- повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы.

Со стороны эндокринной системы:

- боли в молочных железах;

- гинекомастия;
- увеличение щитовидной железы;
- андрогеноподобные эффекты (вирилизация, акне, себорея, усиление роста волос, изменение голоса).

Со стороны системы крови:
- анемия;
- тромбоцитопения;
- лейкопения;
- нейтропения;
- увеличение протромбинового и частичного тромбопластинового времени.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:
- боли в костях;
- артралгия;
- миалгия;
- повышение тонуса мышц;
- изменение плотности костной ткани при денситометрии костей у женщин в результате понижения уровня эстрогенов (после прекращения лечения лейпрорелином ацетатом плотность костной ткани восстанавливается).

Со стороны центральной и периферической нервной системы:
- головная боль;
- головокружение;
- обморок;
- нарушение сна (бессонница);
- повышенная раздражительность;
- депрессия;
- повышенная утомляемость;
- парестезии;
- нарушение памяти;
- галлюцинации;
- гиперестезия;
- оглушенность;
- эмоциональная лабильность;
- изменения личности;
- нейромышечные расстройства;
- периферическая нейропатия;
- возникновение мыслей о самоубийстве и суицидальные попытки (крайне редко).

Со стороны дыхательной системы:
- кашель;
- одышка;
- носовое кровотечение;
- фарингит;
- плевральный выпот;
- фиброзные образования в легких;
- инфильтраты в легких;
- расстройства дыхания.

Со стороны кожи и ее производных:
- дерматит;
- сухость кожи;
- кожный зуд;
- сыпь;
- экхимозы (кожные кровоизлияния);
- алопеция;
- гиперпигментация;
- изменения ногтей;
- акне, гипертрихоз (у женщин).

Со стороны органов чувств:
- конъюнктивит;
- нарушение зрения и слуха;
- шум в ушах.

Со стороны мочеполовой системы:
- дизурия;
- дисменорея;
- вагинальные кровотечения;
- сухость слизистой оболочки влагалища;
- вагинит;
- бели;
- боль в предстательной железе;
- атрофия яичек;
- боль в яичках;
- снижение либидо.

Нарушения со стороны лабораторных показателей:
- увеличение азота мочевины крови;
- гиперкальциемия и гиперкреатининемия;
- гиперлипидемия (увеличение общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов);
- гиперфосфатемия;
- гипогликемия;
- гипонатриемия;
- гиперурикемия.

Местные реакции:
- уплотнение тканей;
- гиперемия и боль в месте введения.

Другие эффекты:
- аллергические реакции (в т.ч. анафилактический шок);
- периферические отеки;
- изменение запаха тела;
- гриппоподобный синдром;
- «приливы» крови к коже лица и верхней части грудной клетки;
- повышенная потливость;
- увеличение лимфатических узлов (в первую неделю лечения);
- острая задержка мочи;
- сдавление спинного мозга (у мужчин в первые 2 недели лечения).

Передозировка

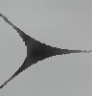
Данных относительно передозировки у людей не имеется. В случае передозировки больному следует назначать симптоматическое лечение.

Взаимодействие

Фармакокинетических исследований по лекарственному взаимодействию Люкрина депо с другими ЛС не проводилось.

Регистрационное удостоверение:
№ 015554/01 от 12.04.2004
PR-RU-ABB-LUC-03 (04/05)

М



Магне В6
(Magne B6)

Санофи Винтроп Индустрия (Франция)

Макро- и микроэлементы, препараты магния

Форма выпуска и состав

Табл., п.о.
Р-р д/пр. внутрь в амп.
1 табл. содержит:
активные вещества: магния лактат дигидрат 470 мг, пиридоксина гидрохлорид 5 мг; 1 табл. содержит 48 мг Mg^{++}*, т.е. 1,97 ммоль;*
вспомогательные вещества: сахароза, тяжелый каолин, акациевая камедь, карбоксиполиметилен 934, тальк, магния стеарат, воск Карнауба (порошок), титана двуокись
1 ампула (10 мл) содержит:
активные вещества: магния лактат дигидрат 186 мг, магния пидолят 936 мг, пиридоксина гидрохлорид 10 мг; 1 ампула содержит 100 мг Mg^{++} *(4,12 ммоль) и 10 мг пиридоксина (витамина* B_6*);*
вспомогательные вещества: натрия метабисульфит, натрия сахаринат, карамель с ароматической добавкой вишня, вода очищенная

Фармакологические свойства

Магний является жизненно важным элементом, который находится во всех тканях организма и необходим для нормального функционирования клеток, участвует в большинстве реакций обмена веществ. В частности, он участвует в регуляции передачи нервных импульсов и в сокращении мышц.

Организм получает магний вместе с пищей. Недостаток магния в организме может наблюдаться при нарушении режима питания (диета) или при увеличении потребности в магнии (при повышенной физической и умственной нагрузке, стрессе, беременности, применении диуретиков).

Пиридоксин (витамин B_6) участвует во многих метаболических процессах, в регуляции метаболизма нервной системы. Витамин B_6 улучшает всасывание магния из ЖКТ и его проникновение в клетки.

Содержание магния в сыворотке:
- от 12 до 17 мг/л (0,5—0,7 ммоль/л) говорит об умеренной недостаточности магния;
- ниже 12 мг/л (0,5 ммоль/л) говорит о тяжелом дефиците магния.

Фармакокинетика

Всасывание магния из ЖКТ составляет $^1/_2$ от принимаемой внутрь дозы. Примерно $^2/_3$ магния распределяется в костной ткани, а $^1/_3$ находится в гладких и поперечно-полосатых мышцах.

Выводится через почки. После реабсорбции в моче остается в среднем $^1/_3$ принятого магния.

Показания

Дефицит магния:
- изолированный;
- сочетанный с другими дефицитами.

Способ применения и дозы

Принимают во время еды, таблетки запивают стаканом воды, содержимое 1 ампулы растворяют в $^1/_2$ стакана воды.

Таблетки: взрослым и детям старше 12 лет 6 табл./сут в 2—3 приема.

Раствор: дети при массе более 10 кг — 10—30 мг/кг/сут (1—3 амп.) в 2—3 приема; взрослые — 2—4 амп./сут в 2—3 приема.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к компонентам Магне В6.
- Выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин).
- Фенилкетонурия.
- Таблетки — детский возраст до 12 лет.

Предостережения, контроль терапии

- Лечение следует прекратить после нормализации концентрации магния в крови.
- Самонадламывающиеся ампулы с Магне В6 не требуют использования пилочки.
- При сахарном диабете следует учитывать, что Магне В6 содержит сахарозу.
- При сопутствующем дефиците кальция дефицит магния должен быть устранен до начала приема кальция.
- К развитию дефицита магния в организме может привести частое употребление слабительных средств, алкоголь, напряженные физические и психические нагрузки, т.к. это увеличивает потребность в магнии.

- При совместном применении с тетрациклином необходимо соблюдать 3-часовой интервал между приемами ЛС.
- Может применяться при беременности по индивидуальным показаниям.
- Избегать приема Магне В6 при кормлении грудью.

С осторожностью применять:

- при умеренной недостаточности функциональной активности почек (из-за риска развития гипермагниемии).

Побочные эффекты

- Аллергические реакции.

Со стороны пищеварительной системы:

- боли в животе;
- запор;
- тошнота, рвота;
- метеоризм.

Передозировка

Передозировка может развиться при почечной недостаточности.

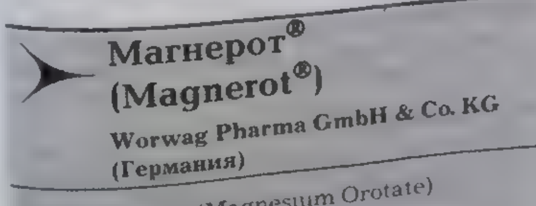
Симптомы: падение АД, тошнота, рвота, замедление рефлексов, угнетение дыхания, кома, остановка сердца и паралич сердца, анурия.

Лечение: регидратация, форсированный диурез. При почечной недостаточности необходим гемодиализ или перитонеальный диализ.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Фосфаты, соли кальция	Уменьшение всасывания магния
Тетрациклин	Снижение всасывания антибиотика
Пероральные тромболитические средства, препараты железа	Ослабление их действия
Леводопа	Угнетение активности леводопы

Регистрационные удостоверения:
П № 013203/01-2001 от 19.07.2001 (табл.)
П № 013203/02-2001 от 19.07.2001 (р-р)



Магнерот® (Magnerot®)

Worwag Pharma GmbH & Co. KG (Германия)

Магния оротат (Magnesium Orotate)
Макро- и микроэлементы

Форма выпуска и состав

Табл.

1 табл. содержит:
активное вещество: магния оротат 500 мг (соответствует 32,8 мг магния);
вспомогательные вещества: поливинилпирролидон, тальк, стеарат магния, цикломат натрия, кукурузный крахмал, лактоза

Механизм действия

Препарат магния. Магний является важнейшим микроэлементом, который необходим для обеспечения многих энергетических процессов, поскольку участвует в обмене белков, жиров, углеводов и нуклеиновых кислот, а также принимает участие в процессе нервно-мышечного возбуждения, угнетая нервно-мышечную передачу. Особый интерес магний представляет как естественный физиологический антагонист кальция.

Магний контролирует нормальное функционирование клеток миокарда, участвует в регуляции сократительной функции миокарда. В стрессовых ситуациях выводится повышенное количество свободного ионизированного магния, в связи с чем дополнительное количество магния способствует повышению резистентности к стрессу

В состав Магнерота входит оротовая кислота, которая способствует росту клеток, участвует в процессе обмена веществ. Кроме того, оротовая кислота необходима для фиксации магния на АТФ в клетке и проявления его действия.

Показания

- Комплексное лечение и профилактика инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности и аритмий сердца, вызванных дефицитом магния.
- Спастические состояния (в т.ч. ангиоспазм).
- Атеросклероз.
- Гиперлипидемии.

Способ применения и дозы

Внутрь. По 2 табл. 3 р/день в течение 7 дней, затем по 1 табл. 2—3 р/сут ежедневно. Продолжительность курса не менее 4—6 недель. Повторные курсы возможны по индивидуальным показаниям.

При ночных судорогах икроножных мышц рекомендуется принимать по 2—3 табл. по вечерам

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к Магнероту.
- Нарушения функции почек.
- Мочекаменная болезнь.
- Цирроз печени с асцитом.
- В периоды беременности и лактации (грудного вскармливания) возможно с осторожностью и по показаниям, поскольку в это время потребность в магнии значительно возрастает. Если его содержание не сбалансировано, это может привести к серьезным осложнениям, в т.ч. невынашиванию беременности.

Предостережения, контроль терапии

Магнерот можно применять длительное время. Следует учитывать, что к дефициту магния в организме могут приводить заболевания ЖКТ, потребление пищевых продуктов со сниженным содержанием магния, хронический алкоголизм (из-за уменьшения резорбции магния в почечных канальцах и усиления выведения магния из организма), прием некоторых ЛС (пероральные контрацептивы, диуретики, миорелаксанты, глюкокортикоиды, инсулин), состояния, требующие повышенного потребления магния (гиподинамия, стресс, беременность).

Побочные эффекты

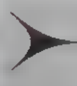
Со стороны пищеварительной системы:
- неустойчивый стул и диарея (при приеме высоких доз), которые обычно проходят самостоятельно при снижении дозы Магнерота.

Аллергические реакции:
- аллергический дерматит.

Передозировка

Возможно усиление побочных эффектов.

Регистрационное удостоверение:
№ 012966/01-2001 от 21.05.2001



Макмирор комплекс (Macmiror complex)

Poli Industria Chimica S.p.A. (Италия), поставщик CSC Ltd (Италия)

Нистатин/нифурател (Nystatin/Nifuratel)
Противогрибковые, антибактериальные, противопротозойные средства для местного применения

Форма выпуска

Крем ваг.
Супп. ваг.

Механизм действия

Оказывает противопротозойное, противогрибковое и антибактериальное действие.

Нифурател — производное нитрофурана. Высоко активен в отношении ряда бактерий, грибов и простейших (в т.ч. *Trichomonas vaginalis*).

Нистатин — противогрибковый антибиотик группы полиенов. Связываясь со стеролами в клеточной мембране грибов, нарушает ее проницаемость, что приводит к гибели клетки. Высоко активен в отношении *Candida albicans*.

Комбинация нифуратела и нистатина позволяет достичь более выраженного противогрибкового действия и значительно расширить спектр противомикробного действия.

Макмирор комплекс не нарушает физиологическую флору, что позволяет избежать развития дисбактериоза и быстро восстановить нормоценоз влагалища.

Показания

- Применяют для лечения вульвовагинальных инфекций, вызванных чувствительными к ЛС возбудителями: бактериями, трихомонадами, грибами рода *Candida*.
- Высокая эффективность и низкая токсичность компонентов ЛС обусловливают широкий спектр его клинического применения в лечении вагинитов смешанной этиологии, в частности использование для профилактики микозов, вызванных специфическим лечением трихомониаза.

Способ применения и дозы

Применяют **интравагинально**. Суппозиторий следует вводить как можно глубже во влагалище.

По 1 суппозиторию вводят 1 р/сут вечером перед сном в течение 8 дней. При необходимости длительность лечения может быть изменена, курс терапии можно повторить после менструации.

Крем вводят во влагалище в количестве 2,5 г 1—2 р/сут вечером и/или утром в течение 8 дней. Процедуру производят при помощи градуированного аппликатора, прилагаемого к тюбику с кремом. Наличие специальной насадки позволяет ввести крем, не повреждая девственную плеву.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Предостережения, контроль терапии

- Необходимо проводить одновременное лечение полового партнера из-за опасности повторного заражения.
- В период лечения следует избегать половых контактов.
- Возможно применение при беременности и в период лактации по строгим показаниям.

Побочные эффекты

Аллергические реакции (возможны):
- кожная сыпь;
- зуд.

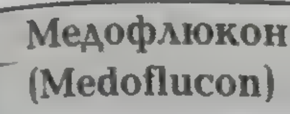
Передозировка

В настоящее время о случаях передозировки Макмирора комплекса не сообщалось.

Взаимодействие

Не установлено клинически значимого взаимодействия Макмирора комплекса с другими средствами.

Регистрационные удостоверения:
Р № 012638/01-2001 от 30.01.2001 (супп. ваг.)
Р № 012638/02-2001 от 30.01.2001 (крем ваг.)



Медофлюкон (Medoflucon)

Медокеми Лтд (Кипр)

флуконазол (Fluconazole)
Противогрибковые средства

Форма выпуска

Капс. 50 мг № 7, 150 мг № 1

Основные эффекты

- Медофлюкон обладает широким спектром противогрибкового действия. Он оказывает фунгистатический эффект в отношении *Candida albicans*, ряда штаммов *Candida nonalbicans (C. guilliermondii, C. pseudotropicalis, C. torulopsis, C. kefyr, C. stellatoidea)*, а также *Cryptococcus neoformans*, *Microsporum* spp., *Trichophyton* spp., *Blastomyces dermatitiedis*, *Coccidiodes immitis* и *Histoplasma capsulatum*.

Показания

- Кандидозы.
- Глубокие эндемические микозы, включая кокцидиомикоз, паракокцидиомикоз, споротрихоз и гистоплазмоз.
- Онихомикоз, кандидозная паронихия.
- Криптококкоз (кожи, легких и других органов), криптококковый менингит.
- Профилактика грибковых инфекций у больных со сниженным иммунитетом, трансплантированными органами и злокачественными новообразованиями, а также получающих длительную антибактериальную, глюкокортикоидную, цитостатическую или лучевую терапию.
- Дерматофитии.
- Отрубевидный лишай.

Способ применения и дозы

Применяется **внутрь**.

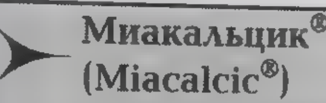
Дозы для взрослых:

- при орофарингеальном кандидозе и кандидозе слизистых оболочек (кроме генитального кандидоза) — 50—100 мг 1 р/сут;
- при вагинальном кандидозе — 150 мг 1 раз в 3—7 дней;
- при кандидемии, висцеральном кандидозе, грибковом менингите, кандидозах у больных с иммунодефицитными состояниями, глубоких эндемических микозах — 200—400 мг 1 р/сут;
- для профилактики грибковых инфекций — 50—400 мг 1 р/сут на протяжении всего периода антибактериальной, глюкокортикоидной, цитостатической или лучевой терапии.

Дозы для детей:

- при кандидозе кожи и слизистых оболочек — 3—6 мг/кг/сут;
- при генерализованном кандидозе и грибковом менингите — 6—12 мг/кг/сут;
- для профилактики грибковых инфекций — 3—12 мг/кг/сут.

Регистрационное удостоверение:
П № 011967/01-2000 от 27.06.2000 (капс. 50 и 150 мг)



Миакальцик® (Miacalcic®)

Novartis Pharma (Швейцария)

Кальцитонин (Calcitonin)
Средства, регулирующие минеральный обмен и костный метаболизм

Форма выпуска

Р-р д/ин. 100 МЕ/мл
Спрей наз. доз. 200 МЕ/доза

Показания

- Остеопороз.
- Боли в костях.
- Костная болезнь Педжета.
- Нейродистрофические заболевания.
- Для раствора также: гиперкальциемия; острый панкреатит (в составе комбинированной терапии).

Способ применения и дозы

Зависит от показаний и пути введения.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к синтетическому кальцитонину лосося или любому другому компоненту препарата.

Предостережения, контроль терапии

- При подозрении на гиперчувствительность к кальцитонину рекомендуется проведение кожного теста.
- Соблюдать осторожность при вождении автомобиля и работе с механизмами.

С осторожностью назначать:

- при беременности и в период кормления грудью.

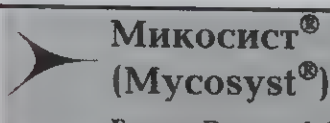
Побочные эффекты

Раствор для инъекций:

- тошнота;
- рвота;
- головокружение;
- приливы, сопровождающиеся чувством жара;
- артралгия;
- полиурия;
- озноб;
- реакции повышенной чувствительности, в т.ч. местные реакции в месте введения препарата или генерализованные кожные реакции;
- отдельные случаи анафилактического шока.

Назальный спрей:
- головная боль;
- тошнота;
- головокружение;
- приливы;
- утомление;
- фарингит;
- боли в костях и мышцах;
- желудочно-кишечные расстройства;
- извращение вкуса;
- артериальная гипертензия;
- кашель;
- гриппоподобные симптомы;
- боли в суставах;
- расстройства зрения;
- реакции повышенной чувствительности, в т.ч. генерализованные кожные реакции;
- отдельные случаи анафилактического шока.

Регистрационные удостоверения:
П-8-242 № 008824 от 03.12.1998 (р-р д/ин.) (Швейцария)
П № 013245/01-2001 от 30.07.2001 (спрей наз.) (Франция)



Микосист® (Mycosyst®)

Гедеон Рихтер А.О. (Венгрия)

Флуконазол (Fluconazole)
Противогрибковые средства

Форма выпуска
Капс. 50, 100 и 150 мг
Р-р д/инф. 200 мг

Механизм действия
Противогрибковое средство, производное бистриазола. Механизм действия обусловлен ингибированием синтеза эргостерола, входящего в состав клеточной мембраны грибов. Микосист оказывает высокоспецифичное действие на грибковые ферменты, зависимые от цитохрома P450.

Микосист активен в отношении *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis, Microsporum, Trichophyton.*

Фармакокинетика
Фармакокинетические параметры флуконазола сходны при в/в введении и приеме внутрь.

После приема внутрь флуконазол практически полностью абсорбируется из ЖКТ. Прием пищи и уровень кислотности желудочного сока не влияют на его абсорбцию. **Биодоступность** флуконазола превышает 90%. C_{max} в плазме крови достигается через 1—2 ч после приема внутрь.

При приеме Микосиста 1 р/сут 90% уровень C_{ss} достигается на 4—5-й день лечения. При приеме ударной дозы, превышающей суточную дозу в 2 раза, 90% уровень C_{ss} достигается на 2-й день лечения.

Связывание с белками плазмы составляет 11—12%. Флуконазол хорошо проникает в ткани и биологические жидкости организма. При грибковом менингите концентрация флуконазола в спинномозговой жидкости составляет 80% от его концентрации в плазме крови. Флуконазол хорошо абсорбируется в ЖКТ, независимо от факторов, влияющих на изменение кислотности желудка. Это особенно важно у тех пациенток, которые имеют пониженную кислотность желудка.

Важно отметить, что **абсорбция** из кишечника не зависит от приема пищи, следовательно, пациентка может принимать ЛС до, во время или после еды. Учитывая длительный период полувыведения флуконазола из плазмы (около 30 ч), его можно назначать однократно, что определяет его преимущество перед другими антимикотическими средствами (уже через 2 ч после приема Микосиста достигается терапевтическая концентрация в плазме, а через 8 ч — во влагалищном содержимом). Активность сохраняется по крайней мере в течение 3 дней.

Флуконазол **выводится** с грудным молоком в концентрациях, равных таковым в плазме крови.

$T_{1/2}$ флуконазола составляет около 30 ч. Флуконазол выводится почками: 80% — в неизмененном виде, 11% — в виде метаболитов.

При приема Микосиста в дозе 50 мг/сут концентрация тестостерона в крови у мужчин и концентрация стероидов у женщин детородного возраста не меняется.

У пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга, после облучения абсорбция флуконазола не меняется.

Показания
- Генитальный кандидоз (острый и хронический рецидивирующий вагинальный кандидоз, профилактика рецидивов вагинального кандидоза (3 и более эпизодов в год), кандидозный баланит).
- Хронический генерализованный кандидоз.
- Висцеральный кандидоз эндокарда, органов брюшной полости, дыхательной и мочеполовой систем.
- Кандидоз глаз.
- Кандидемия.
- Кандидурия.
- Кандидоз слизистых оболочек полости рта (в т.ч. при ношении зубных протезов), глотки, пищевода, неинвазивный кандидоз бронхов и легких.
- Кандидоз кожи, ногтевых валиков, ногтей.
- Криптококкоз различной локализации (в т.ч. органов дыхания, слизистых оболочек).
- Криптококковый менингит.
- Дерматофитии, резистентные к местной терапии (микоз стоп, микоз гладкой кожи).

- Отрубевидный лишай.
- Онихомикозы.
- Эндемические микозы (кокцидиоидомикоз, паракокцидиоидомикоз, споротрихоз, гистоплазмоз у больных с нормальным иммунитетом).

Способ применения и дозы

Лечение можно начинать до получения результатов посева и других лабораторных исследований. Однако в дальнейшем необходима коррекция дозы ЛС.

Суточная доза Микосиста зависит от характера и тяжести микотической инфекции. Лечение необходимо продолжать до достижения клинико-лабораторной ремиссии. При криптококковом менингите, рецидивирующем орофарингиальном кандидозе, у больных СПИДом необходимо длительное применение Микосиста в поддерживающих дозах.

Взрослым при криптококкозе различной локализации назначают в дозе 400 мг в 1-й день лечения, затем — по 200—400 мг 1 р/сут. Длительность лечения зависит от клинической картины и данных лабораторных исследований.

При криптококковом менингите курс лечения составляет не менее 6—8 недель.

Для профилактики рецидива менингита у больных СПИДом Микосист назначают после завершения курса лечения в поддерживающей дозе 200 мг/сут в течение длительного времени.

При хроническом генерализованном кандидозе, кандидемии, висцеральном кандидозе Микосист назначают в дозе 400 мг в 1-й день терапии, затем — по 200 мг/сут. При необходимости суточная доза может быть увеличена до 400 мг. Продолжительность лечения определяется состоянием пациента.

При орофарингеальном кандидозе суточная доза Микосиста составляет 50—100 мг, курс лечения — 7—14 дней и более (при наличии иммунодефицитных состояний).

При развитии кандидоза полости рта на фоне ношения зубных протезов Микосист назначают в дозе 50 мг/сут в сочетании с местной антисептической терапией в течение 14 дней.

При кандидозе слизистых оболочек другой локализации (но не генитальном), например при эзофагитах, неинвазивных бронхопульмональных инфекциях, кандидурии, а также кандидозе кожи Микосист назначают в суточной дозе 50—100 мг. Курс лечения — 14—30 дней.

При остром вагинальном кандидозе Микосист назначают однократно в дозе 150 мг.

При хроническом рецидивирующем вагинальном кандидозе назначается поддерживающая терапия по 150 мг 1 раз в первый день менструации в течение 4—12 месяцев. При необходимости кратность применения Микосиста может быть увеличена.

При профилактике рецидивов кандидоза у больных со сниженным иммунитетом суточная доза Микосиста составляет 50—400 мг.

При кандидозе кожи и дерматофитии назначают в дозе 150 мг 1 р/нед или 50 мг/сут. Курс лечения — 2—4 недели, при микозе стоп — до 6 недель.

При отрубевидном лишае Микосист назначают по 50 мг/сут в течение 2—4 недель.

При онихомикозах назначают по 150 мг 1 р/нед. Курс лечения продолжается до полного замещения пораженного ногтя здоровым и составляет 3—6 месяцев при поражении ногтей на пальцах рук и 6—12 месяцев — при поражении ногтей на пальцах ног. При длительном течении патологического процесса может отмечаться изменение формы ногтевой пластинки.

При глубоких эндемических микозах Микосист назначают в дозе 200—400 мг/сут в течение 1—2 лет.

Детям Микосист назначают ежедневно 1 р/сут в дозе, не превышающей суточную дозу для взрослых. Продолжительность курса лечения зависит от клинического эффекта и нормализации лабораторных показателей.

При кандидозе слизистых оболочек Микосист назначают в дозе из расчета 6 мг/кг в 1-й день лечения (с целью достижения необходимой концентрации ЛС в плазме крови), затем — 3 мг/кг/сут.

При хроническом генерализованном кандидозе, кандидемии, висцеральном кандидозе, криптококкозе суточная доза Микосиста составляет 6—12 мг/кг массы тела в зависимости от состояния пациента.

Для профилактики микозов у пациентов с нарушениями иммунной системы на фоне применения цитостатиков или лучевой терапии назначают в дозе 3—12 мг/кг массы тела/сут под контролем содержания нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови.

Новорожденным в возрасте до 4 недель Микосист назначают в той же дозе, что и детям более старшего возраста, но увеличивают интервалы между введением: в возрасте до 2 недель Микосист вводят каждые 72 ч, в возрасте от 2 до 4 недель — каждые 48 ч.

Пациентам пожилого возраста при нормальной функции почек коррекции дозы не требуется.

Взрослым при нарушениях функции почек при однократном применении Микосиста (например, при вагинальном кандидозе) не требуется коррекции дозы.

При курсовом лечении первая ударная доза составляет 50—400 мг. Затем дозу ЛС или частоту применения необходимо корректировать в зависимости от клиренса креатинина.

У детей и пациентов пожилого возраста при нарушениях функции почек необходима коррекция дозы в соответствии с показателями клиренса креатинина: при клиренсе креатинина

более 50 мл/мин доза Микосиста не изменяется, при клиренсе креатинина 11—50 мл/мин — обычная суточная доза каждые 48 ч или половина обычной суточной дозы каждые 24 ч, при регулярно проводимом гемодиализе — обычная суточная доза после каждой процедуры.

Микосист назначают **внутрь** или **в/в капельно**. Скорость введения ЛС составляет не более 10 мл/мин. При изменении способа введения Микосиста коррекции дозы не требуется.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к флуконазолу и другим азольным производным в анамнезе.

Предостережения, контроль терапии

- Следует соблюдать осторожность при одновременном применении Микосиста с цизапридом, астемизолом, рифабутином, такролимусом, а также с другими ЛС, метаболизм которых осуществляется при участии системы цитохрома P450.
- При развитии мультиформной экссудативной эритемы, буллезных высыпаний, синдрома Стивенса—Джонсона, токсического эпидермального некролиза прием Микосиста следует прекратить.
- Больным, у которых во время лечения Микосистом отмечались изменения показателей функции печени, необходимо проведение обследования для выявления возможного гепатотоксического эффекта.
- При развитии симптомов нарушения функции печени лечение Микосистом следует прекратить.
- 100 мл инфузионного раствора содержат по 15 ммоль ионов натрия и хлора, что следует учитывать при назначении больным, которым необходимо ограничивать прием натрия и жидкости.
- Применение Микосиста при беременности возможно только в случаях тяжелых, угрожающих жизни инфекций, когда ожидаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.
- Флуконазол выделяется с грудным молоком. Поэтому при необходимости его применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:
- тошнота;
- боли в животе;
- метеоризм;
- диарея.

Аллергические реакции:
- кожная сыпь;
- синдром Стивенса—Джонсона (редко);
- синдром Лайелла (редко);
- анафилактический шок (в единичных случаях).

Другие эффекты:
- головная боль.

Следует учитывать, что на фоне применения флуконазола у пациентов с нарушениями иммунитета (при опухолях, СПИДе) возможно нарушение функции кроветворных органов, печени и почек, однако в настоящее время их взаимосвязь с приемом флуконазола не доказана.

У больных СПИДом, леченных флуконазолом, отмечались судороги, лейкопения, тромбоцитопения и алопеция, однако в этих случаях их взаимосвязь с приемом Микосиста не установлена.

Передозировка

Лечение: показано промывание желудка, далее проводят симптоматическую терапию. При форсированном диурезе усиливается выведение флуконазола. При 3-часовом гемодиализе концентрация флуконазола в плазме крови снижается на 50%.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Пероральные контрацептивы	Не отмечено клинически значимого взаимодействия Микосиста
Кумариновые антикоагулянты	Возможно увеличение протромбинового времени
Терфенадин	Следует учитывать риск развития нарушений сердечного ритма (поэтому при назначении данной комбинации следует проводить медицинское наблюдение за состоянием пациента)
Цизаприд	Возможно нарушение сердечного ритма (в т.ч. пароксизмальная желудочковая тахикардия)
Пероральные гипогликемические ЛС (производные сульфонилмочевины)	Возможно увеличение периода их полувыведения и возрастание риска развития гипогликемии
Фенитоин	Отмечается увеличение концентрации фенитоина в плазме крови
Рифампицин	Отмечается более быстрое выведение флуконазола из плазмы крови (на 20%), что требует увеличения его дозы
Циклоспорин А	Возможно увеличение концентрации его (поэтому при назначении данной комбинации необходимо контролировать концентрацию циклоспорина А в плазме крови)

Группы и ЛС	Результат
Теофиллин	Возможно увеличение его концентрации в крови (поэтому при назначении данной комбинации необходимо снижать дозу теофиллина)
Зидовудин	Возможно увеличение концентрации зидовудина в плазме крови, что может потребовать коррекции его дозы
Рифабутин	Возможно повышение уровня рифабутина в плазме крови и в некоторых случаях развитие увеита
Антациды, циметидин	Не оказывают влияние на всасывание флуконазола
20% раствор глюкозы, раствор Рингера, раствор калия хлорида в глюкозе, 4,2% раствор натрия бикарбоната, раствор Хартманна, аминофузин, 0,9% раствор натрия хлорида	Совместимы с Микосистом в форме раствора для инфузий (возможно введение в одной инфузионной системе)

Регистрационные удостоверения:
П № 012167/01 от 05.08.2005 (капс.)
П № 012167/02 от 15.07.2005 (р-р д/инф.)

Микрогинон (Microgynon)

Шеринг АГ (Германия)

Этинилэстрадиол/левоноргестрел
(Ethinylestradiol/Levonorgestrel)
Контрацептивные средства
(эстроген + гестаген)

Форма выпуска
Драже

Основные эффекты
Низкодозированное монофазное пероральное комбинированное эстроген-гестагенное средство.

Под его действием:
- овуляция подавляется на гипоталамо-гипофизарном уровне;
- увеличивается вязкость шеечной слизи, что затрудняет попадание сперматозоидов в полость матки;
- эндометрий не подготавливается к имплантации яйцеклетки;
- менструации становятся регулярными, безболезненными, уменьшается их интенсивность.

Показания
- Контрацепция.

Способ применения и дозы
Ежедневно **внутрь** в одно время 1 драже в течение 21 дня. Если опоздание в приеме менее 12 ч, контрацептивная защита не снижается. Прием возобновляют через 7 дней, даже если продолжается кровотечение отмены.

Начинают с 1-го дня менструации, при замене других гормональных контрацептивов на Микрогинон не делают перерыва в приеме. После аборта в I триместре беременности прием начинают немедленно, во II и после родов — на 21—28-й дни.

Противопоказания
- Тромбозы, состояния, предшествующие тромбозам (в т.ч. в анамнезе).
- Стенокардия, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения, неконтролируемая артериальная гипертензия.
- Мигрень с очаговыми неврологическими симптомами (в т.ч. в анамнезе).
- Сахарный диабет с сосудистыми осложнениями.
- Панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией (в т.ч. в анамнезе).
- Печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей).
- Опухоли печени (в т.ч. в анамнезе).
- Гормонозависимые злокачественные новообразования или подозрение на них.
- Вагинальное кровотечение неясного генеза.
- Беременность, подозрение на нее.
- Кормление грудью.
- Гиперчувствительность к компонентам Микрогинона.
- Длительная иммобилизация, серьезные хирургические вмешательства, операции на ногах, обширные травмы.

Предостережения, контроль терапии
С осторожностью назначать при:
- выраженных нарушениях жирового обмена;
- тромбофлебите поверхностных вен;
- отосклерозе с ухудшением слуха;
- идиопатической желтухе или зуде при предшествующей беременности;
- врожденной гипербилирубинемии;
- сахарном диабете;
- системной красной волчанке;
- гемолитическом уремическом синдроме;
- болезни Крона;

- серповидно-клеточной анемии;
- артериальной гипертензии.

Побочные эффекты

Со стороны половой системы:
- болезненность, увеличение молочных желез, выделения из них;
- мажущие кровянистые выделения;
- прорывные маточные кровотечения;
- изменение либидо.

Со стороны нервной системы:
- головная боль;
- мигрень.

Со стороны органа зрения:
- непереносимость контактных линз;
- нарушение зрения.

Со стороны пищеварительной системы:
- тошнота, рвота;
- боли в животе;
- холестатическая желтуха.

Со стороны кожи и ее производных:
- кожные реакции;
- генерализованный зуд.

Другие эффекты:
- задержка жидкости;
- изменение массы тела;
- аллергические реакции.

Редко:
- повышенная утомляемость;
- диарея;
- тромбоз;
- тромбоэмболия;
- хлоазма.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, мажущие кровянистые выделения или метроррагия.
Лечение: симптоматическое.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Сульфаниламиды, пиразолоны	Повышение метаболизма Микрогинона
Индукторы ферментов печени	Возможны прорывные кровотечения и/или снижение надежности контрацепции
Ампициллины и тетрациклины	Снижение надежности контрацепции
Циклоспорин и средства с аналогичным метаболизмом	Микрогинон изменяет их содержание в плазме и тканях
Гипогликемические средства и непрямые антикоагулянты	Коррекция доз этих средств

Регистрационное удостоверение:
П № 015604/01 от 27.04.2004



Мирамистин (Myramistin)

ЗАО «Инфамед» (Россия)

Антисептические средства

Форма выпуска

Р-р д/местн. прим. 0,01%
Мазь 0,5%

Механизм действия

Обладает выраженным бактерицидным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных бактерий, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам. Действует на возбудителей заболеваний, передающихся половым путем, а также на вирусы герпеса, иммунодефицита человека и др. Оказывает противогрибковое действие (некоторые аскомицеты, дрожжевые грибы и другие патогенные грибы, включая грибковую микрофлору с резистентностью к химиотерапевтическим ЛС).

Эффективно предотвращает инфицирование ран и ожогов, активизируя процессы регенерации. Обладает выраженной гиперосмолярной активностью, вследствие чего купирует раневое и перифокальное воспаление, абсорбирует гнойный экссудат, способствуя формированию сухого струпа.

Не повреждает грануляции и жизнеспособные клетки кожи, не угнетает краевую эпителизацию.

Не обладает местнораздражающим, мутагенным, канцерогенным, эмбриотоксическим действием и аллергизирующими свойствами.

При местном применении Мирамистин не обладает способностью всасываться через кожу и слизистые оболочки.

Показания

- **Хирургия и травматология**: профилактика нагноений и лечение гнойных ран и гнойно-воспалительных процессов опорно-двигательного аппарата.
- **Акушерство-гинекология**: профилактика и лечение нагноений послеродовых травм, ран промежности и влагалища, послеродовые инфекции, воспалительные заболевания (вульвовагинит, эндометрит).
- **Комбустиология**: лечение поверхностных и глубоких ожогов II и IIIA степени, подготовка ожоговых ран к дерматопластике.
- **Дерматология, венерология**: лечение кандидозов кожи и слизистых, микозов стоп и крупных складок. Профилактика заболеваний, передаваемых половым путем (сифилис, гонорея, трихомониаз, генитальный герпес, генитальный кандидоз).
- **Урология**: комплексное лечение острых и хронических уретритов и уретропростатитов специфической (хламидиоз, трихомониаз, гонорея) и неспецифической природы.

- **Стоматология**: лечение периодонтитов, стоматитов, гигиеническая обработка съемных протезов.
- **Оториноларингология**: комплексное лечение острых и хронических гайморитов, тонзиллитов, ларингитов.

Способ применения и дозы

Хирургия, травматология, комбустиология: с профилактической и лечебной целью раствором 0,01% орошают поверхность ран и ожогов, тампонируют раны и свищевые ходы, накладывают марлевые салфетки. Процедуру повторяют 2—3 р/сут в течение 3—5 дней. Высокоэффективен метод активного дренирования ран и полостей (около 1 л/сут).

Акушерство-гинекология: для профилактики послеродовой инфекции — влагалищные орошения за 5—7 дней до родов, при родах после каждого влагалищного исследования и после родов. При родоразрешении путем кесарева сечения перед операцией обрабатывают влагалище, во время операции — полость матки и разрез на ней, а после — вводят во влагалище тампоны. При воспалительных заболеваниях женских половых органов — интравагинальное введение тампонов, а также органный электрофорез в течение 2 недель.

Венерология: для профилактики не позже 2 ч после полового акта Мирамистин вводится в мочеиспускательный канал (около 2 мл), а женщинам и во влагалище (5—10 мл) на 2—3 мин. Мирамистином обрабатывают кожу бедер, лобка, половых органов.

Урология: в комплексном лечении уретритов и уретропростатитов впрыскивание в уретру 2—3 мл раствора 1—2 р/сут через день в течение 10 дней.

Противопоказания

- Непереносимость Мирамистина.

Побочные эффекты

- Местно может возникнуть кратковременно (15—20 сек) чувство легкого жжения.
- Аллергические реакции.

Регистрационные удостоверения:
Р № 001926/01-2002 от 29.11.2002 (р-р)
П № 013144/01-2001 от 06.07.2001 (мазь)



Мирена (Mirena)

Лейрас ОЙ (Финляндия), дочернее предприятие Шеринг АГ (Германия)

Левоноргестрел (Levonorgestrel)
Контрацептивные средства с прогестагеном

Форма выпуска

Внутриматочная система

Основные эффекты

- В эндометрии создаются высокие концентрации левоноргестрела, что оказывает сильное антипролиферативное действие на эндометрий. Наблюдаются морфологические изменения эндометрия и слабая местная реакция на инородное тело, препятствует гиперплазии эндометрия и при терапии эстрогенами.
- Мирена предупреждает проникновение спермы в матку, угнетает подвижность и функции сперматозоидов в матке и маточных трубах. У некоторых женщин происходит и угнетение овуляции.
- Предшествующее применение Мирены не влияет на детородную функцию: 80% желающих иметь ребенка женщин беременеют в течение года после удаления внутриматочной системы.

Показания

- Контрацепция.
- Идиопатическая меноррагия.
- Защита эндометрия от гиперплазии во время заместительной терапии эстрогенами.

Способ применения и дозы

Мирена вводится **в полость матки** и остается эффективной в течение 5 лет. Женщину нужно повторно обследовать через 4—12 недель после установки, а затем не реже 1 раза в год.

Мирену устанавливают в один из 7 дней после начала менструации, немедленно после аборта в I триместре беременности, спустя 6 недель после родов. Во время заместительной эстрогенной терапии у женщин, не имеющих менструаций, Мирену устанавливают в любое время, при сохраненных менструациях — в последние дни кровотечения.

Мирена может быть заменена новой в любой день менструального цикла. Для посткоитальной контрацепции Мирену не применяют.

Противопоказания

- Беременность или подозрение на нее.
- Острые или рецидивирующие воспалительные заболевания органов малого таза.
- Инфекции нижних отделов мочеполового тракта.
- Послеродовой эндометрит.
- Септический выкидыш в течение трех последних месяцев.
- Цервицит.
- Дисплазия шейки матки.
- Злокачественные процессы матки или шейки матки
- Патологическое маточное кровотечение неясной этиологии.
- Врожденные или приобретенные аномалии матки, в т.ч. фибромиомы, ведущие к деформации полости матки.
- Заболевания, сопровождающиеся повышенной восприимчивостью к инфекциям.
- Острые заболевания или опухоли печени.

- Повышенная чувствительность к компонентам Мирены.

Побочные эффекты

Более чем у 10% женщин, использующих Мирену, наблюдаются изменение характера маточных кровотечений (частые, продолжительные или тяжелые кровотечения, мажущие кровянистые выделения, олиго- и аменорея) и увеличение фолликулов, которое обычно протекает бессимптомно и исчезает в течение 3 месяцев. Другие, более редкие, побочные эффекты приведены в таблице *(см. ниже)*.

Регистрационное удостоверение:
П № 014834/01 от 29.04.2004



Монтавит гель (Montavit gel)

Монтавит ГезмбХ (Австрия)

Средства, регулирующие функцию органов мочеполовой системы и репродукцию

Форма выпуска

Гигиенический одноразовый тюбик (5 × 6,5 мл)
Туба многоразового использования 20 и 50 г

Механизм действия

Монтавит гель является средством заместительной терапии: восполняет дефицит естественного секрета, присутствующего во влагалище. Недостаток секрета приводит к сухости слизистой оболочки влагалища, образованию на ней микротрещин. В результате женщины испытывают неприятные и болезненные ощущения. Монтавит гель увлажняет слизистую влагалища и обладает исключительным смазывающим действием. Монтавит гель облегчает проникновение во влагалище, устраняет дискомфорт, ощущение жжения, напряжения и боль при коитусе и интравагинальных вмешательствах. Прекрасно переносится.

Показания

- Монтавит гель показан при нарушении состава слизи влагалища или уменьшении ее количества при снижении образования. Это может наблюдаться:
  — во время менопаузы;
  — после различных операций на матке и яичниках;
  — молодые женщины могут сталкиваться с этой проблемой в стрессовых ситуациях (вагинизм).
- Применяют гель для профилактики связанных с сухостью влагалища нарушений полового акта в виде затруднения проникновения во влагали-

Нежелательные реакции	Частота		
	От 1/100 до 1/10	**От 1/1000 до 1/100**	**От 1/10 000 до 1/1000**
Подверженность инфекциям	—	Генитальные инфекции	—
Эндокринные	Отек (периферический или абдоминальный)	—	—
Метаболические	Увеличение массы тела	—	—
Психические	Сниженное настроение Нервозность Лабильность настроения	—	Снижение либидо
Неврологические	Головная боль	—	Мигрень
Органов пищеварения	Боль в животе Тошнота	—	Вздутие живота
Кожные	Угри	Гирсутизм Выпадение волос Зуд	Сыпь Крапивница Экзема
Опорно-двигательной системы	Боль в спине	—	—
Половых органов и молочных желез	Дисменорея Бели Цервицит Напряженность, болезненность молочных желез Боль в малом тазу	—	Перфорация матки
Общие и в области установки Мирены	Экспульсия	—	—

ще, напряжения, неприятных и болезненных ощущений
- Используют Монтавит гель при гинекологических вмешательствах с интравагинальным введением инструментов

Способ применения и дозы
Монтавит гель — ЛС для местного применения. Доза и частота аппликаций определяются женщиной индивидуально.

Небольшое количество геля наносят на преддверие влагалища перед половым актом для профилактики затруднений во время коитуса, для терапии сухости влагалища или перед гинекологическим исследованием.

Противопоказания
Не описаны.

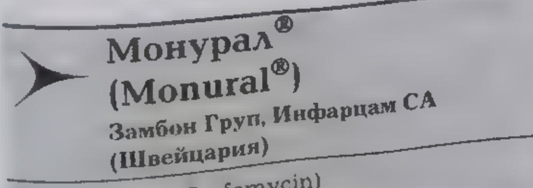
Предостережения, контроль терапии
- Монтавит гель нейтрален, легко смывается и не оставляет пятен на белье.
- Хорошо переносится слизистой оболочкой, не содержит жиров.
- Монтавит гель совместим с латексом, не препятствует использованию презервативов.
- Следует учитывать, что Монтавит гель не является противозачаточным средством.
- Безупречное качество геля гарантируется проведением химического и бактериологического контроля.

Побочные эффекты
- Монтавит гель прекрасно переносится, не оказывает отрицательного действия на слизистую оболочку влагалища и на половой член.

Передозировка
О случаях передозировки не сообщалось.

Взаимодействие
Монтавит гель нейтрален и хорошо совместим с водорастворимыми веществами. Кроме того, гель может являться основой для доставки и распределения этих веществ на слизистой оболочке влагалища.

Регистрационное удостоверение:
П № 2001/249



Монурал® (Monural®)

Замбон Груп, Инфарцам СА (Швейцария)

Фосфомицин (Fosfomycin)
Антибиотики

Форма выпуска и состав
Пор. д/р-ра д/пр. внутрь 2 и 3 г

1 пакет содержит:
активное вещество: фосфомицина трометамола 3,754 г или 5,631 г (эквивалент 2 или 3 г фосфомицина);
вспомогательные вещества: мандариновый ароматизатор, апельсиновый ароматизатор, сахарин, сахароза

Основные эффекты
Активный ингредиент Монурала — фосфомицин трометамол — антибиотик широкого спектра, производное фосфоновой кислоты.

Монурал обладает бактерицидным действием. Механизм действия связан с подавлением первого этапа синтеза клеточной стенки бактерий. Являясь структурным аналогом фосфоэнола пирувата, вступает в конкурентное взаимодействие с ферментом N-ацетил-глюкозамино-3-о-энолпирувил-трансферазой, в результате чего происходит специфическое, избирательное и необратимое ингибирование этого фермента, что обеспечивает отсутствие перекрестной резистентности с другими классами антибиотиков и возможность синергизма с другими антибиотиками (*in vitro* отмечают синергизм с амоксициллином, цефалексином, пипемидиновой кислотой). Антибактериальный спектр действия фосфомицина трометамола *in vitro* включает большинство обычных грамположительных (*Enterococcus* spp., *Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus, Staphylococcus saprophyt, Staphylococcus* spp.) и грамотрицательных (*E. coli, Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Klebsiella pneumoniae, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Pseudomonas* spp., *Serratia* spp.) возбудителей. *In vitro* фосфомицин трометамол снижает адгезию ряда бактерий на эпителии мочевыводящих путей.

Фармакокинетика
Всасывание: быстро всасывается из ЖКТ при пероральном приеме. В организме диссоциирует на фосфомицин и трометамол. Последний не обладает антибактериальными свойствами. Биодоступность разовой пероральной дозы 3 г составляет от 34 до 65%. Максимальная концентрация в плазме наблюдается через 2—2,5 ч (T_{max}) после перорального приема и составляет 22 —32 мг/л (C_{max}). Период полувыведения из плазмы равен 4 ч.

Распределение: Монурал не связывается с белками плазмы, не метаболизируется, преимущественно накапливается в моче. При пероральном приеме разовой дозы 3 г в моче достигается высокая концентрация (от 1053 до 4415 мг/л), на 99% бактерицидная для большинства обычных возбудителей инфекций мочевыводящих путей. Минимальная ингибирующая концентрация Монурала для этих возбудителей составляет 128 мг/л. Она поддерживается в моче на протяжении 24—48 ч, что предполагает однодозный курс лечения.

Выведение: Монурал на 90% выводится почками в неизмененном виде с созданием высоких

концентраций в моче. Около 10% от принятой дозы экскретируется с калом в неизмененном виде. У пациентов с умеренным снижением почечной функции (клиренс креатинина > 80 мл/мин), включая ее физиологическое снижение у лиц пожилого возраста, период полувыведения фосфомицина немного удлиняется, но концентрация в моче остается на терапевтическом уровне.

Показания

- Острый бактериальный цистит, острые приступы рецидивирующего бактериального цистита.
- Бактериальный неспецифический уретрит.
- Бессимптомная массивная бактериурия у беременных.
- Послеоперационные инфекции мочевых путей.
- Профилактика инфекции мочевыводящих путей при хирургическом вмешательстве и трансуретральных диагностических исследованиях.

Способ применения и дозы

Внутрь, 1 р/сут — 1 пакет 3 г натощак за 2 ч до или после еды (растворяют в $^1/_3$ стакана воды), предпочтительно перед сном, предварительно опорожнив мочевой пузырь.

Детям старше 5 лет назначают 2 г (Монурал педиатрический) только 1 раз. Курс лечения составляет 1 день.

В более тяжелых случаях (пожилые пациенты, рецидивирующие инфекции) принимают еще 1 пакет через 24 ч.

С целью профилактики инфицирования мочевыводящих путей при хирургическом вмешательстве, трансуретральных диагностических процедурах принимают 1 пакет за 3 ч до вмешательства и второй пакет через 24 ч после первого приема.

Одновременный прием пищи замедляет всасывание Монурала — необходимо применять его за 2 ч до или после еды.

Противопоказания

- Индивидуальная повышенная чувствительность к фосфомицина трометамолу.
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 10 мл/мин).
- Дети младше 5 лет.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- изжога;
- понос.

Аллергические реакции:

- кожная сыпь.

Передозировка

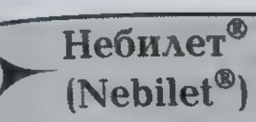
Риск передозировки минимален, т.к. Монурал выпускается в упаковке по 1 или 2 пакета. В случае передозировки рекомендуется увеличить диурез пероральным приемом жидкости.

Взаимодействие

Следует избегать одновременного приема с метоклопрамидом, т.к. это может привести к снижению концентрации Монурала в сыворотке и моче.

Регистрационное удостоверение:
П № 012976/01-2001 от 22.05.2001

Н



Небилет®
(Nebilet®)

Berlin-Chemie AG/Menarini Group (Германия/Италия)

Небиволол (Nebivolol)
β_1-адреноблокаторы селективные

Форма выпуска и состав

Табл. 5 мг
1 табл. содержит:
активное вещество: небиволола гидрохлорид 5,45 мг (что соответствует 5 мг небиволола); вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, кремний диокид, магний стеарат, полисорбат 80, гидроксипропилметилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы

Механизм действия

Кардиоселективный β_1-адреноблокатор. Оказывает гипотензивное, антиангинальное и антиаритмическое действие. Снижает повышенное АД в покое, при физическом напряжении и стрессе. Конкурентно и избирательно блокирует синаптические и внесинаптические β_1-адренорецепторы, делая их недоступными для катехоламинов, моделирует высвобождение эндотелиального вазодилатирующего фактора (NO). Гипотензивное действие обусловлено также уменьшением активности ренин-ангиотензивной системы (прямо не коррелирует с изменением активности ренина в плазме крови).

В первые дни лечения увеличивает общее периферическое сосудистое сопротивление, в дальнейшем, при длительном применении, оно нормализуется или снижается. Гипотензивный эффект наступает через 2—5 дней, стабильное действие отмечается через 1—2 месяца.

Снижая потребность миокарда в кислороде (урежение ЧСС и снижение преднагрузки и постнагрузки), уменьшает число и тяжесть приступов стенокардии, повышает переносимость физической нагрузки. Антиаритмическое действие обусловлено подавлением патологического автоматизма сердца (в т.ч. в патологическом очаге) и замедлением AV-проводимости.

Фармакокинетика

Абсорбция из ЖКТ быстрая. Прием пищи не оказывает влияния на всасывание. Биодоступность —12% у лиц с быстрым метаболизмом (эффект первого прохождения) и почти полная — у лиц с «медленным». Связь с белками плазмы крови для D-небиволола — 98,1%, для L-небиволола — 97,9%.

Метаболизируется с образованием активных метаболитов путем ациклического и ароматического гидроксилирования и частичного N-деаликилирования; образующиеся гидрокси- и аминопроизводные конъюгируют с глюкуроновой кислотой и выводятся в виде O- и N-глюкуронов. Период полувыведения гидроксиметаболитов — 24 ч, энантиомеров небиволола — 10 ч (у лиц с «быстрым» метаболизмом), гидроксиметаболитов — 48 ч, энантиомеров небиволола — 30—50 ч (у лиц с «медленным» метаболизмом). **Выводится** почками (38%), кишечником (48%).

Показания

- Артериальная гипертензия.
- Ишемическая болезнь сердца.

Способ применения и дозы

Принимают независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости, и желательно всегда в одно и то же время суток. Средняя суточная доза составляет 2,5—5 мг небиволола (1/2—1 табл.) 1 р/сут. Оптимальный эффект становится выраженным через 1—2 недели лечения, а в ряде случаев — через 4 недели.

Небилет® можно применять для монотерапии или в сочетании с другими средствами, снижающими кровяное давление. У больных с почечной недостаточностью, а также у пациентов старше 65 лет начальная доза составляет 1/2 табл. (2,5 мг небиволола) в сутки. При необходимости суточную дозу можно увеличивать до 10 мг (2 табл. в один прием).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к небивололу.
- Бронхиальная астма.
- Сердечная недостаточность (в стадии декомпенсации).
- Тяжелые нарушения функции печени.
- Артериальная гипотензия.
- Выраженная брадикардия.

- Кардиогенный шок.
- Синдром слабости синусового узла.
- Атриовентрикулярная блокада II и III степени.
- Феохромоцитома.
- Стенокардия Принцметала.
- Депрессия.
- Облитерирующие заболевания периферических сосудов («перемежающая» хромота).
- Миастения, мышечная слабость.
- Детский возраст (до 18 лет). Эффективность и безопасность не установлены.

Предостережения, контроль терапии

- У пациентов со стенокардией прекращать терапию следует постепенно — в течение 1—2 недель.
- При стенокардии напряжения подобная доза должна обеспечить ЧСС в покое в пределах 55—60 уд/мин, при нагрузке — не более 110 уд/мин.
- У курильщиков эффективность β-адреноблокаторов ниже.
- При сахарном диабете Небилет® не влияет на содержание сахара в крови, но, как и все β-адреноблокаторы, может маскировать признаки гипогликемии.
- При гиперфункции щитовидной железы Небилет® нивелирует тахикардию.
- Псориаз: Небилет® назначают только после того, как было тщательно взвешено соотношение между возможным риском и пользой от применения ЛС.
- У больных с аллергией к β-адреноблокаторам возможно возникновение анафилактических реакций.
- Мониторинг больных, принимающих β-адреноблокаторы, включает наблюдение за ЧСС и АД (в начале приема — ежедневно, затем 1 раз в 3—4 месяца), содержанием глюкозы в крови у больных сахарным диабетом (1 раз в 4—5 месяцев).
- У пожилых пациентов рекомендуется следить за функцией почек (1 раз в 4—5 месяцев). Небилет® может усиливать проявления нарушений периферического артериального кровообращения.
- Недопустимо внезапное прекращение приема β-адреноблокаторов (по возможности лечение следует прекращать постепенно, сокращая дозу в течение 10 дней).
- Больные, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне лечения β-адреноблокаторами возможно уменьшение продукции слезной жидкости.
- Во время беременности назначают только по строгим показаниям (в связи с возможным развитием у новорожденных брадикардии, артериальной гипотензии, гипогликемии и паралича дыхания). Лечение необходимо прерывать за 48—72 ч до родов. В тех случаях, когда это невозможно, необходимо обеспечивать строгое наблюдение за новорожденными в течение 48—72 ч после родоразрешения.

С осторожностью применять:
- при почечной недостаточности;
- в пожилом возрасте (старше 65 лет);
- при сахарном диабете;
- при гиперфункции щитовидной железы;
- при аллергических заболеваниях;
- при псориазе;
- при беременности и лактации.

Побочные эффекты

Со стороны нервной системы:
- головная боль, головокружение, усталость и парестезии (частота появления 1—10%);
- депрессия;
- снижение внимания;
- сонливость;
- бессонница;
- «кошмарные» сновидения;
- галлюцинации.

Со стороны пищеварительной системы:
- тошнота, сухость во рту, понос, запор (более чем 1% случаев).

Со стороны сердечно-сосудистой системы:
- брадикардия;
- ортостатическая гипотензия;
- сердечная недостаточность;
- отеки;
- нарушения ритма сердца;
- синдром Рейно;
- AV-блокада;
- кардиалгия.

Другие эффекты:
- аллергические реакции;
- фотодерматоз;
- гипергидроз;
- бронхоспазм (в т.ч. при отсутствии ранее обструктивных заболеваний легких);
- ринит.

Передозировка

Симптомы: снижение АД, тошнота, рвота, цианоз, синусовая брадикардия, AV-блокада, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, остановка сердца, бронхоспазм, потеря сознания, кома.

Лечение: промывание желудка, активированный уголь. В случае тяжелой гипотензии, брадикардии и сердечной недостаточности следует с интервалом в 2—5 мин вводить в/в β-адреностимуляторы до достижения желаемого эффекта. При отсутствии положительного эффекта целесообразно введение дофамина, добутамина или норэпинефрина. В качестве последующих мер возможно назначение 1—10 мг глюкагона, постановка трансвенозного интракардиального электростимулятора. При бронхоспазме следует ввести в/в стимуляторы β_2-адренорецепторов. При желудочковой экстрасистолии — лидокаин (препараты IA класса не применяются). При судорогах — в/в введение диазепама.

Взаимодействие

Одновременное применение небиволола с НПВС не ослабляет его гипотензивное действие. Осторожность нужна при комбинации блокаторов β-адренорецепторов с блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК) типа верапамила или дилтиазема в связи с их отрицательным действием на сократимость и AV-проведение возбуждения. Одновременное применение блокаторов β-адренорецепторов и анестезирующих средств может вызвать кардиодепрессивный эффект и увеличить риск развития артериальной гипотензии. Анестезиолога следует проинформировать о том, что пациент принимает Небилет.

При сочетании с гипотензивными средствами, нитроглицерином или БМКК может развиться резкая артериальная гипотензия (особая осторожность необходима при сочетании с празозином); увеличение выраженности брадикардии — при сочетании с антиаритмическими средствами, резерпином, α-метилдопой, клонидином, гуанфацином; суммация отрицательного хронотропного и дромотропного эффекта — при сочетании с сердечными гликозидами; увеличение синдрома «отмены» — при сочетании с клонидином. Индукторы микросомального окисления (рифампицин, барбитураты) снижают, а ингибиторы (циметидин) повышают концентрацию в плазме крови.

Регистрационное удостоверение:
№ 011417/01-1999 от 04.10.1999



Нео-Пенотран (Neo-Penotran)

Эмбил Фармацеутикал Ко. Лтд (Турция) для Шеринг АГ (Германия)

Метронидазол/миконазол (Metronidazole/Miconazole)
Комбинированные противогрибковые, противопротозойные и противомикробные средства

Форма выпуска и состав

Супп. ваг. № 14, с одноразовыми напальчниками
1 супп. содержит:
метронидазол 500 мг, миконазол нитрата 100 мг

Основные эффекты

- Миконазола нитрат активен в отношении большинства грибов: *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Criptoccocus neoformans*, *Dimorphons fungi*, *Torulopsis glabrata*, а также *Pityrosporum* spp., — некоторых грамположительных микроорганизмов. Метронидазол активен в отношении *Trichomonas vaginalis* и *Gardnerella vaginalis*.
- При вагинальном введении Нео-Пенотрана миконазола нитрат практически не всасывается, а концентрации метронидазола в крови в 5 раз ниже, чем при приеме внутрь.

Показания

- Вагинальный кандидоз.
- Трихомонадный вульвовагинит.
- Бактериальный вагиноз (неспецифический вагинит, анаэробный вагиноз, гарднереллезный вагинит).
- Смешанные вагинальные инфекции, вызываемые возбудителями бактериального вагиноза, вагинального кандидоза и трихомонадного вульвовагинита.

Способ применения и дозы

Интравагинально (вводят глубоко с помощью напальчников) 2 р/сут по 1 суппозиторию на ночь и утром, если не назначено иначе.

Обычный курс — 7 дней, при рецидивирующих вагинитах или вагинитах, резистентных к другому лечению, — 14 дней.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к компонентам Нео-Пенотрана.
- Беременность.
- Тяжелые нарушения функции печени.
- Заболевания периферической и центральной нервной системы.
- Нарушения гемопоэза.
- Не рекомендовано применять девственницам и пациенткам до 14 лет.

Предостережения, контроль терапии

- Во время терапии и в течение 24—48 ч после окончания лечения нельзя употреблять алкоголь.
- Основа суппозитория может взаимодействовать с контрацептивной диафрагмой или презервативом.
- При трихомониазе необходимо одновременное лечение партнера.
- Применение Нео-Пенотрана при беременности возможно, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.
- Грудное вскармливание необходимо прекратить на время лечения, можно возобновить через 24—48 ч после окончания лечения.

Побочные эффекты

- **Местно**: жжение, зуд во влагалище в 2—6% случаев.

Со стороны пищеварительной системы:
- боль или спазмы в животе (3%);
- металлический привкус (1,7%);
- сухость во рту, запор, диарея, потеря аппетита, тошнота, рвота (менее 1%).

Со стороны нервной системы (менее 1%):
- головная боль;
- двигательные нарушения (атаксия);
- головокружение;

- психоэмоциональные нарушения;
- периферическая невропатия (при длительном приеме);
- судороги.

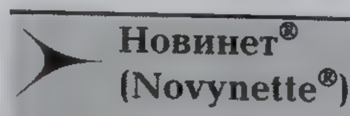
Со стороны системы крови (менее 1%):
- лейкопения.

Аллергические реакции (менее 1%):
- кожные высыпания.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Алкоголь	Возможны дисульфирам-подобные реакции
Пероральные антикоагулянты	Усиливается эффект непрямых антикоагулянтов
Фенитоин	Повышается уровень фенитоина в крови, уровень метронидазола в крови снижается
Фенобарбитал	Снижает уровень метронидазола в крови
Дисульфирам	Могут отмечаться некоторые психические реакции
Циметидин	Повышение уровня метронидазола в крови и риска неврологических побочных эффектов
Литий	Повышение токсичности лития
Астемизол и терфенадин	Ингибиция метаболизма этих ЛС и повышение их концентрации в плазме

Регистрационное удостоверение:
№ 014405/01-2002 от 30.09.2002



Новинет®
(Novynette®)

Гедеон Рихтер А.О. (Венгрия)

Этинилэстрадиол/дезогестрел
(Ethinylestradiol/Desogestrel)
Контрацептивные средства

Форма выпуска и состав

Табл., п.о.
1 табл. содержит:
активные вещества: этинилэстрадиол 20 мкг, дезогестрел 150 мкг;
вспомогательные вещества: хинолин желтый (Е104), альфа-токоферол, магния стеарат, кремний коллоидный безводный, лактозы моногидрат;
состав оболочки: пропиленгликоль, макрогол 6000, гипромеллоза

Механизм действия

Монофазное гормональное контрацептивное средство для приема внутрь, содержащее комбинацию эстрогена (этинилэстрадиол) и гестагена (дезогестрел).

Контрацептивный эффект обусловлен влиянием на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему. Угнетает гонадотропную функцию гипофиза, снижая выделение ФСГ и ЛГ, подавляет развитие фолликула и препятствует процессу овуляции.

Кроме того, контрацептивное действие обусловлено снижением восприимчивости эндометрия к бластоциту и усиливается за счет повышения вязкости слизи в шейке матки, препятствующей продвижению сперматозоидов.

Оказывает благоприятное воздействие на липидный обмен: повышает содержание ЛПВП в плазме, не влияя при этом на содержание ЛПНП.

При приеме Новинета значительно сокращаются потери менструальной крови. Регулярный прием Новинета приводит к нормализации менструального цикла, способствует предупреждению развития ряда гинекологических заболеваний, в т.ч. онкологических.

Оказывает благоприятное воздействие на кожные покровы, заметно улучшает состояние кожи при угрях.

Фармакокинетика

Дезогестрел быстро и практически полностью **всасывается** из ЖКТ и сразу метаболизируется в 3-кето-дезогестрел, который является биологически активным метаболитом дезогестрела. C_{max} достигается через 1,5 ч после приема Новинета и составляет 2 нг/мл. Биодоступность дезогестрела — 62—81%.

3-кето-дезогестрел хорошо **связывается** с белками плазмы крови, в основном с альбумином и со связывающим половые гормоны глобулином. V_d составляет 1,5 л/кг. C_{ss} устанавливается ко второй половине менструального цикла, когда уровень 3-кето-дезогестрела увеличивается в 2—3 раза.

Кроме 3-кето-дезогестрела (который образуется в печени и в стенке кишечника) имеются и другие метаболиты: 3a-OH-дезогестрел, 3b-OH-дезогестрел, 3a-OH-5a-H-дезогестрел (метаболиты первой фазы). Эти метаболиты не обладают фармакологической активностью и, частично путем конъюгации (вторая фаза метаболизации), превращаются в полярные метаболиты, в сульфаты и глюкуронаты. Плазменный клиренс составляет около 2 мл/мин/кг массы тела.

$T_{1/2}$ составляет 38 ч. Метаболиты удаляются с мочой и калом (в соотношении 6:4).

Этинилэстрадиол быстро и полностью **всасывается** из ЖКТ. C_{max} достигается через 1—2 ч после приема ЛС и составляет 80 пг/мл. Биодоступность этинилэстрадиола из-за пресистемной конъюгации и эффекта первого прохождения составляет около 60%.

Этинилэстрадиол полностью **связывается** с белками плазмы крови, в основном с альбумином. V_d составляет 5 л/кг. C_{ss} устанавливается к 3—4-му дню приема, при этом уровень этинилэстрадиола в сыворотке на 30—40% выше, чем после однократного приема Новинета.

Пресистемная **конъюгация** этинилэстрадиола значительна. Минуя стенку кишечника (первая фаза метаболизма), он подвергается конъюгации в печени (вторая фаза метаболизма). Этинилэстрадиол и его метаболиты (сульфаты и глюкурониды) выделяются в желчь и вступают в энтерогепатическую циркуляцию. Плазменный клиренс около 5 мл/мин/кг массы тела.

$T_{1/2}$ этинилэстрадиола составляет в среднем около 26 ч. Около 40% **выводится** с мочой и около 60% — с калом.

Показания

- Контрацепция.

Способ применения и дозы

Новинет назначают по 1 табл./сут (по возможности в одно и то же время суток) начиная с 1—5-го дня менструального цикла в течение 21 дня. Затем следует 7-дневный перерыв, во время которого происходит менструальноподобное кровотечение. На 8-й день (т.е. через 4 недели после приема первой таблетки, в тот же день недели) возобновляется прием таблеток из следующей упаковки (даже если кровотечение еще не прекратилось).

Такой схемы приема таблеток придерживаются до тех пор, пока желательно предотвращение беременности. При соблюдении правил приема контрацептивное действие сохраняется и на время 7-дневного перерыва.

Если прием первой таблетки происходит в 1-й день менструального цикла, то дополнительные методы контрацепции не требуются. Прием таблеток можно начинать и с 2—5-го дня менструации, но в этом случае в первом цикле надо применять дополнительные методы контрацепции в первые 7 суток приема таблеток.

Если прошло более 5 дней после начала менструации, следует отложить начало приема до следующей менструации.

После родов некормящим женщинам Новинет можно назначить через 21 день. В этом случае нет необходимости в применении других методов контрацепции. Если Новинет назначается позже чем через 21 день после родов, тогда в первые 7 суток приема необходимо использовать дополнительные методы контрацепции. Если в послеродовом периоде половой контакт предшествовал пероральной контрацепции, то с приемом Новинета необходимо подождать до появления первой менструации. Женщинам, продолжающим грудное вскармливание, не рекомендуется применение комбинированных пероральных противозачаточных средств, т.к. прием ЛС может уменьшить выделение молока.

После аборта прием Новинета рекомендуется начинать сразу после операции, и в этом случае нет необходимости в применении дополнительных методов контрацепции.

При переходе к Новинету после приема другого эстроген-гестагенного гормонального контрацептива первую таблетку Новинета следует принять на следующий день после завершения курса предыдущего ЛС. В применении дополнительных методов контрацепции необходимости нет.

При переходе к Новинету после приема другого гормонального контрацептива, содержащего только гестаген, первую таблетку Новинета надо принять в первый день менструального цикла; нет необходимости в применении дополнительных методов контрацепции. Если при приеме предыдущего ЛС не возникает менструация, начинать прием Новинета можно в любой день цикла, но в этом случае в первые 7 суток приема необходимо применять дополнительные методы контрацепции.

В вышеизложенных случаях применение календарного метода в качестве дополнительного метода контрацепции не рекомендуется.

При необходимости отсрочки менструации прием таблеток из следующей упаковки следует продолжать без 7-дневного перерыва. В этом случае могут появляться межменструальные кровотечения, но это не уменьшает противозачаточного действия ЛС. Регулярный прием Новинета можно восстановить после обычного 7-дневного перерыва.

В случае пропуска приема Новинета, если с момента последнего приема прошло не более 36 ч, нужно принять пропущенную таблетку и далее продолжить прием в обычное время. Если между приемом таблеток прошло более 36 ч, это считается пропуском таблетки, надежность контрацепции в этом цикле не гарантируется, и рекомендуется применение дополнительных методов контрацепции.

При пропуске приема 1 таблетки на первой или второй неделе цикла необходимо принять 2 таблетки в следующий день и затем продолжить регулярный прием, используя дополнительные методы контрацепции до конца цикла. При пропуске 1 таблетки на третьей неделе цикла дополнительно к перечисленным мерам исключается 7-дневный перерыв.

Если после приема Новинета появляется рвота или понос, тогда всасывание Новинета может быть неполноценным. Если симптомы прекратились в течение 12 ч, то надо принять еще 1 таблетку дополнительно. После этого следует продолжать прием таблеток обычным образом. Если симптомы продолжаются больше 12 ч, то необходимо использовать дополнительные методы контрацепции в последующие 7 суток.

Таблетки следует принимать **внутрь**, не разжевывая и запивая небольшим количеством жидкости.

Противопоказания

- Беременность (в т.ч. предполагаемая).
- Артериальная гипертензия (АД > 160/100 мм рт. ст.).
- Семейные формы гиперлипидемии.
- Тромбоэмболии (в т.ч. в анамнезе) или предрасположенность к ним.
- Цереброваскулярные заболевания (ишемический и геморрагический инсульт).
- Выраженный атеросклероз.
- Заболевания сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, ИБС, декомпенсированные пороки сердца, миокардит).
- Диабетическая ангиопатия (в т.ч. ретинопатия).
- Тяжелые заболевания печени (в т.ч. в анамнезе).
- Холестатическая желтуха.
- Острый вирусный гепатит (до нормализации лабораторных показателей и в первые 6 месяцев после их нормализации).
- Синдром Дубина—Джонсона.
- Синдром Ротора.
- Желчнокаменная болезнь.
- Опухоли печени.
- Порфирия.
- Желтуха беременных.
- Желтуха в результате приема ГКС.
- Эстрогензависимые опухоли или подозрение на них.
- Рак молочной железы.
- Рак эндометрия.
- Фиброаденома молочной железы.
- Генитальные кровотечения неясной этиологии.
- Системная красная волчанка (в т.ч. в анамнезе).
- Отосклероз или его ухудшение во время предыдущей беременности или во время приема ГКС.
- Герпес гениталий (в т.ч. во время предыдущей беременности).
- Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту Новинета.

Предостережения, контроль терапии

- С осторожностью и только после тщательной оценки пользы и риска применения Новинет назначается при заболеваниях системы гемостаза, сердечной недостаточности (в т.ч. в анамнезе), почечной недостаточности (в т.ч. в анамнезе), эпилепсии, мигрени, при имеющемся риске развития эстрогензависимой опухоли, сахарном диабете, тяжелой депрессии (в т.ч. в анамнезе), серповидноклеточной анемии (в период инфекций или состояний гипоксии прием Новинета может спровоцировать возникновение тромбоэмболии).
- Перед началом применения Новинета необходимо провести общемедицинское (подробный семейный и личный анамнез, измерение АД, лабораторные исследования) и гинекологическое обследования (в т.ч. обследование молочных желез, цитологический анализ цервикального мазка) для исключения противопоказаний и беременности. Во время приема Новинета требуется медицинский контроль каждые 6 месяцев.
- Прием Новинета следует немедленно прекратить при возникновении впервые сильной головной боли либо усилении обычных мигреней, при остром ухудшении остроты зрения, при подозрении на инфаркт или тромбоз, при резком повышении АД, при появлении желтухи или гепатита без желтухи, интенсивного генерализованного зуда, при появлении эпилепсии или учащении эпилептических припадков, за 4 недели до планируемого оперативного вмешательства и в случае длительной иммобилизации (прием Новинета можно возобновить по прошествии 2 недель с момента ремобилизации), при беременности.
- Эффективность Новинета снижается в случае пропуска таблеток, при рвоте и поносе, а также при одновременном приеме Новинета вместе с некоторыми другими ЛС. Противозачаточный эффект может снизиться, если после многомесячного приема таблеток Новинет появляются нерегулярные мажущие или прорывные кровотечения. В случае, когда возникает нарушение менструации или маточное кровотечение «отмены» вообще не наступает, а наличие беременности маловероятно, прием таблеток Новинет следует продолжить лишь до окончания всех таблеток из следующей упаковки. Если в конце второго цикла не последует кровотечение «отмены» либо менструация не нормализуется, прием таблеток Новинет следует прекратить на то время, пока не будет исключено наличие беременности.
- Риск возникновения артериальных и венозных тромбоэмболий на фоне приема пероральных гормональных контрацептивов возрастает при наличии тромбоэмболических заболеваний в семейном анамнезе, при ожирении (индекс массы тела > 30 кг/м^2), при дислипопротеинемии, артериальной гипертензии, пороках сердца, фибрилляции предсердий, сахарном диабете, длительной иммобилизации, с возрастом и при курении.
- Наличие антифосфолипидных антител (антикардиолипины-антитела, люпус-антикоагулянт), резистентность к активированному протеину C, гипергомоцистеинемия, дефицит протеинов C или S или антитромбина III предрасполагают к тромбообразованию. Целенаправленное лечение вышеперечисленных состояний снижает риск тромбообразования. Однако беременность представляет больший риск тромбообразования, чем прием гормональных контрацептивов.
- Эстрогенный компонент Новинета может исказить результаты некоторых лабораторных показателей: функции печени, почек, надпочечников, щитовидной железы, липопротеинов, транспортных протеинов, факторов свертывания крови и фибринолиза.
- Новинет противопоказан к применению при беременности. Прием Новинета рекомендуется прекратить за 3 месяца до срока планируемой

беременности. В случае наступления беременности Новинет следует отменить.

- Эпидемиологические исследования доказали, что среди детей, рожденных женщинами, которые раньше принимали гормональные противозачаточные средства, частота нарушений развития плода не возрастает. В случаях приема Новинета во время раннего периода беременности тератогенных эффектов не выявлено.
- Применение Новинета не показано в период лактации (грудного вскармливания), т.к. он подавляет лактацию и влияет на качество и состав молока. Кроме того, активные вещества выделяются с грудным молоком.

Побочные эффекты

Тяжелые побочные явления, требующие отмены Новинета

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- артериальные и венозные тромбоэмболические заболевания (в т.ч. инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легких) (редко);
- артериальная гипертензия (редко);
- артериальная или венозная тромбоэмболия в печеночных, в мезентериальных, в почечных сосудах или в сосудах сетчатки (в отдельных случаях).

Со стороны пищеварительной системы:

- холестатическая желтуха;
- желчнокаменная болезнь;
- имелись редкие сообщения о развитии доброкачественной или злокачественной опухоли печеночной у женщин, длительно принимающих гормональные контрацептивы.

Другие эффекты:

- обострение системной красной волчанки (редко);
- хорея Сиденхема, которая проходит после отмены ЛС (в отдельных случаях).

Другие побочные явления, встречающиеся чаще, но не требующие отмены ЛС

Со стороны половой системы:

- межменструальные кровотечения;
- аменорея после отмены Новинета;
- изменение влагалищной слизи;
- развитие инфекций влагалища (в т.ч. кандидоз);
- напряженность, болезненность, увеличение молочных желез;
- выделение молока.

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота, рвота;
- желчнокаменная болезнь;
- холестатическая желтуха.

Со стороны кожи и ее производных:

- узловая эритема;
- сыпь;
- хлоазмы.

Со стороны центральной нервной системы:

- головная боль;
- мигрень;
- изменения настроения;
- депрессивные состояния

Со стороны органа зрения:

- при ношении контактных линз может повышаться чувствительность роговицы.

Со стороны обмена веществ:

- задержка жидкости в организме;
- изменение массы тела;
- снижение толерантности к углеводам.

Передозировка

Не были описаны тяжелые симптомы после приема больших доз Новинета, поэтому нет необходимости в лечении передозировки.

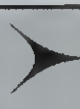
Однако, если было принято большое количество таблеток, в первые 2—3 ч можно провести промывание желудка. Новинет не имеет специфического антидота, лечение симптоматическое.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Спазмолитики, производные фенобарбитала, антибиотики (тетрациклин, ампициллин, рифампицин), гризеофульвин, слабительные ЛС и некоторые лекарственные растения (например, зверобой)	Возможно уменьшение контрацептивного эффекта Новинета
Пероральные гипогликемические ЛС или инсулин	Возможно нарушение контроля состояния углеводного обмена, т.к. Новинет может снижать толерантность к углеводам и повышать потребность в инсулине или пероральных гипогликемических средствах, что может потребовать коррекции доз

Регистрационное удостоверение:
П № 014994/01-2003 от 23.05.2003

О



Остеогенон (Osteogenon)

Pierre Fabre Medicament Production (Франция)

Оссеин-гидроксиапатитное соединение

Регуляторы кальциево-фосфорного обмена

Форма выпуска и состав

Табл., п.о.

1 табл. содержит:

активное вещество: оссеин-гидроксиапатитное соединение 830 мг (относится к безводной субстанции);

вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза, коллоидальный кремний, магния стеарат, картофельный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлоза, двуокись титана, полиэтиленгликоль, тальк, железа оксид желтый

Механизм действия

Остеогенон оказывает двоякое действие на метаболизм костной ткани: стимулирующее действие на остеобласты и ингибирующее действие на остеокласты. Остеогенон содержит необходимые компоненты для синтеза костной ткани.

Кальций, входящий в состав Остеогенона, содержится в нем в виде гидроксиапатита (в соотношении с фосфором 2:1), что способствует более полному его всасыванию из ЖКТ; кроме того, он ингибирует выработку паратгормона и предотвращает гормонально обусловленную резорбцию костной ткани. Замедленное высвобождение кальция из гидроксиапатита обусловливает отсутствие пика гиперкальциемии. Фосфор, участвующий в кристаллизации гидроксиапатита, способствует фиксации кальция в кости и тормозит его выведение почками.

Органический компонент Остеогенона (оссеин) содержит локальные регуляторы ремоделирования костной ткани (трансформирующий фактор роста — бета (β-TGF), инсулиноподобные факторы роста I, II (IGF-I, IGF-II), остеокальцин, коллаген первого типа), которые активизируют процесс костеобразования и угнетают резорбцию костной ткани. β-TGF стимулирует активность остеобластов, повышает их количество, способствует выработке коллагена, а также ингибирует образование предшественников остеокластов. IGF-I и IGF-II стимулируют синтез коллагена и остеокальцина.

Остеокальцин способствует кристаллизации костной ткани путем связывания кальция. Коллаген первого типа обеспечивает формирование костной матрицы.

Показания

- Профилактика и лечение остеопороза различной этиологии, в т.ч. первичного (предклимактерического, климактерического, старческого) и вторичного (обусловленного ревматоидным артритом, заболеваниями печени и почек, гипертиреозом, гиперпаратиреозом, несовершенным костеобразованием, а также применением глюкокортикоидов, гепарина, иммобилизацией).
- Коррекция остеопении и нарушений кальциево-фосфорного баланса, в т.ч. в период беременности и грудного вскармливания.
- Ускорение заживления переломов костей.

Способ применения и дозы

Назначают взрослым для приема **внутрь**:

- **при остеопорозе** — по 2—4 табл. 2 р/сут;
- **по другим показаниям** — 1—2 табл./сут.

Продолжительность лечения определяется состоянием пациента.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к Остеогенону.
- Гиперкальциемия и выраженная гиперкальциурия.

Предостережения, контроль терапии

- У пациентов, предрасположенных к мочекаменной болезни, необходима коррекция режима дозирования Остеогенона.
- У больных с нарушениями функции почек следует избегать длительного применения высоких доз Остеогенона.
- В состав ЛС входят лишь следовые количества натрия хлорида, поэтому допустимо использование Остеогенона у больных с артериальной гипертензией.

Побочные эффекты

- В редких случаях возможно появление аллергических реакций.

Передозировка

О случаях передозировки не сообщалось.

Взаимодействие

Остеогенон замедляет всасывание препаратов железа и тетрациклинов, поэтому при совместном назначении с этими препаратами интервал времени между их приемом должен составлять не менее 4 ч.

Регистрационное удостоверение:
П № 013182/01-2001 от 18.07.2001

П



Панклав (Panklav)

Hemofarm (Сербия и Черногория)

Амоксициллин/клавулановая кислота (Amoxicillin/Clavulanic acid)
Антибиотики, пенициллины

Форма выпуска

Табл., п.о., 250 мг/125 мг, 500 мг/125 мг

Механизм действия

Обладает широким спектром антибактериального действия. Активен в отношении как чувствительных к амоксициллину штаммов, так и в отношении штаммов, продуцирующих бета-лактамазы.

Грамположительные аэробы: *Streptococcus pneumoniae, S. pyogenes, S. viridans, S. bovis, Staphylococcus aureus* (кроме метициллин-резистентных штаммов), *S. epidermidis* (кроме метициллин-резистентных штаммов), *Listeria* spp., *Enteroccocus* spp.

Грамотрицательные аэробы: *Bordetella pertussis, Brucella* spp., *Campylobacter jejuni, E. coli, Gardnerella vaginalis, H. influenzae, H. ducreyi, Klebsiella* spp., *Moraxella catarrhalis, N. gonorrhoeae, N. meningitidis, Pasteurela multocida, Proteus* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Vibrio cholerae, Yersenia enterocolitica.*

Анаэробы: *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp., *Actinimyces israelli.*

Основные эффекты

Панклав представляет собой комбинацию амоксициллина — полусинтетического пенициллина с широким спектром антибактериальной активности и клавулановой кислоты — необратимого ингибитора бета-лактамаз (II, III, IV, V типа; неактивен в отношении I типа). Клавулановая кислота образует стойкий инактивированный комплекс с указанными ферментами и защищает амоксициллин от потери антибактериальной активности, вызванной продукцией бета-лактамаз, как основными возбудителями и ко-патогенами, так и условнопатогенными микроорганизмами. Данная комбинация обеспечивает высокую бактерицидную активность Панклава.

Фармакокинетика

Основные фармакокинетические параметры амоксициллина и клавулановой кислоты сходны. Оба компонента хорошо **всасываются** после приема внутрь, прием пищи не влияет на степень всасывания. Пик плазменных концентраций достигается приблизительно через 1 ч после приема.

Оба компонента характеризуются хорошим объемом распределения в жидкостях и тканях организма (легкие, среднее ухо, плевральная и перитониальная жидкости, матка, яичники и т.д.). Амоксициллин также проникает в синовиальную жидкость, печень, предстательную железу, небные миндалины, мышечную ткань, желчный пузырь, секрет придаточных пазух носа, слюну и бронхиальный секрет.

Амоксициллин и клавулановая кислота не проникают через гематоэнцефалический барьер при невоспаленных мозговых оболочках.

Амоксициллин и клавулановая кислота **проникают** через плацентарный барьер и в следовых концентрациях выводятся с грудным молоком.

Амоксициллин и клавулановая кислота характеризуются низким связыванием с белками плазмы.

Амоксициллин частично метаболизируется, клавулановая кислота подвергается, по-видимому, интенсивному метаболизму.

Амоксициллин **выводится** почками практически в неизменном виде путем тубулярной секреции и клубочковой фильтрации. Клавулановая кислота выводится путем клубочковой фильтрации, частично в виде метаболитов. Небольшие количества могут выводиться через кишечник и легкими. Период полувыведения амоксициллина и клавулановой кислоты составляет 1—1,5 ч. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью период полувыведения увеличивается до 7,5 ч для амоксициллина и до 4,5 ч для клавулановой кислоты.

Оба компонента удаляются гемодиализом и незначительные количества — перитониальным диализом.

Показания

Панклав предназначен для лечения следующих инфекций, вызванных чувствительными к комбинации амоксициллин/клавулановая кислота штаммами:

- инфекции ЛОР-органов (острый и хронический синусит, острый и хронический отит, тонзиллит, фарингит);

- инфекции дыхательных путей (острые и хронические бронхиты и пневмонии, эмпиема плевры);
- инфекции мочевыводящих путей (в т.ч. циститы, уретриты, пиелонефриты);
- инфекции в гинекологии (в т.ч. сальпингит, сальпингоофорит, эндометрит, септический аборт, пельвиоперитонит);
- инфекции костей и суставов (в т.ч. хронический остеомиелит);
- инфекции кожи и мягких тканей (в т.ч. флегмона, раневая инфекция);
- инфекции желчных путей (холецистит, холангит);
- заболевания, передаваемые половым путем (гонорея, шанкроид);
- одонтогенные инфекции.

Способ применения и дозы

Таблетки следует принимать **внутрь** во время еды, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды.

Взрослым и детям старше 12 лет (или более 40 кг массы тела) обычная доза **в случае легкого и среднетяжелого течения инфекций** составляет: 1 табл. 250 мг/125 мг 3 р/сут.

При тяжелом течении инфекций назначают по 2 табл. 250 мг/125 мг 3 р/сут или по 1 табл. 500 мг/125 мг 3 р/сут.

Максимальная суточная доза клавулановой кислоты (в форме калиевой соли): для взрослых 600 мг и 10 мг/кг массы тела для детей.

Максимальная суточная доза амоксициллина составляет 6 г для взрослых и 45 мг/кг массы тела для детей.

Курс лечения — 5—14 дней. Продолжительность курса лечения определяется индивидуально. Лечение не должно продолжаться более 14 дней без повторного медицинского осмотра.

Дозировка **при одонтогенных инфекциях**: 1 табл. 625 мг каждые 12 ч в течение 5 дней.

Дозировка **при почечной недостаточности умеренной степени** (клиренс креатинина 10—30 мл/мин) составляет 1 табл. 500 мг/125 мг каждые 12 ч, **при тяжелой почечной недостаточности** (клиренс креатинина менее 10 мл/мин) — 1 табл. 500 мг/125 мг каждые 24 ч.

При анурии интервал между дозированием следует увеличить до 48 ч и более.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в т.ч. к цефалоспоринам и другим бета-лактамным антибиотикам).
- Инфекционный мононуклеоз (в т.ч. при появлении кореподобной сыпи).
- Фенилкетонурия (для форм, содержащих в качестве вспомогательного вещества аспартам).

Предостережения, контроль терапии

- При курсовом лечении необходимо проводить контроль за состоянием функции органов кроветворения, печени и почек.
- С целью снижения риска развития побочных эффектов со стороны ЖКТ следует принимать Панклав во время еды.
- Возможно развитие суперинфекции за счет роста нечувствительной к нему микрофлоры, что требует соответствующего изменения антибактериальной терапии.
- При назначении больным с сепсисом возможно развитие реакции бактериолиза (реакция Яриша—Герксгеймера).
- У пациентов, имеющих повышенную чувствительность к пенициллинам, возможны перекрестные аллергические реакции с цефалоспориновыми антибиотиками.
- Прием Панклава приводит к появлению амоксициллина в моче. Высокие концентрации амоксициллина дают ложно-положительную реакцию на глюкозу мочи при использовании реактива Бенедикта или раствора Феллинга. Рекомендуется использовать ферментативные реакции с глюкозооксидазой.
- На способность к концентрации внимания Панклав не влияет.

С осторожностью назначать при:

- беременности и в период лактации;
- тяжелой печеночной недостаточности;
- заболеваниях ЖКТ (в т.ч. колите в анамнезе, связанном с применением пенициллинов);
- хронической почечной недостаточности.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота,
- рвота;
- диарея;
- нарушение функции печени, повышение активности «печеночных» трансаминаз;
- холестатическая желтуха, гепатит, псевдомембранозный колит (в единичных случаях).

Аллергические реакции:

- крапивница;
- эритематозные высыпания;
- мультиформная эритема, анафилактический шок, отек Квинке, синдром Стивенса—Джонсона (редко);
- эксфолиативный дерматит (крайне редко).

Местные реакции:

- флебит в месте в/в введения (в отдельных случаях).

Другие эффекты:

- кандидоз;
- развитие суперинфекции;
- обратимое увеличение протромбинового времени.

Передозировка

Симптомы: нарушение функции ЖКТ и водно-электролитного баланса.

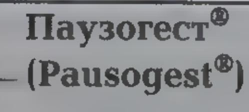
Лечение: симптоматическое. Гемодиализ эффективен.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антациды, глюкозамин, слабительные ЛС, аминогликозиды	Замедляют и снижают абсорбцию
Аскорбиновая кислота	Повышает абсорбцию
Бактерицидные антибиотики (в т.ч. аминогликозиды, цефалоспорины, циклосерин, ванкомицин, рифампицин)	Оказывают синергидное действие
Бактериостатические ЛС (макролиды, хлорамфеникол, линкозамиды, тетрациклины, сульфаниламиды)	Оказывают антагонистическое действие
Непрямые антикоагулянты	Повышает эффективность. При одновременном приеме антикоагулянтов необходимо следить за показателями свертываемости крови
Пероральные контрацептивы, ЛС, в процессе метаболизма которых образуется ПАБК, этинилэстрадиол	Уменьшает эффективность. Риск развития кровотечений «прорыва»
Диуретики, аллопуринол, фенилбутазон, НПВС и другие ЛС, блокирующие канальцевую секрецию	Повышают концентрацию амоксициллина (клавулановая кислота выводится в основном путем клубочковой фильтрации)
Аллопуринол	Повышает риск развития кожной сыпи

Регистрационное удостоверение:
№ 014651/01-2002 от 20.12.2002

Паузогест® (Pausogest®)



Гедеон Рихтер А.О. (Венгрия)

Эстрадиол/норэтистерона ацетат
(Estradiol/Norethisterone acetate)
Эстрогены, гестагены; их гомологи и антагонисты

Форма выпуска
Табл., п.о. пленочной, № 28, 84

Механизм действия
Монофазное средство для заместительной гормональной терапии. Паузогест представляет собой комбинацию эстрогена и прогестагена. Паузогест восполняет недостаток женских половых гормонов в период постменопаузы, купирует вегето-сосудистые, психоэмоциональные и другие климактерические эстрогенозависимые симптомы в период постменопаузы, препятствует развитию гиперпластических процессов эндометрия, предотвращает снижение костной массы и остеопороз.

Фармакокинетика
Эстрадиол и норэтистерона ацетат **всасываются** из ЖКТ. Метаболизируются в печени.

Выделяются с мочой в виде метаболитов и, небольшое количество, в неизмененном виде — с калом.

Показания
- Заместительная гормональная терапия в постклимактерическом периоде.
- Профилактика постменопаузного остеопороза.

Способ применения и дозы
Каждая упаковка рассчитана на 28 дней приема. Лечение проводят постоянно, начиная прием таблеток из следующей упаковки сразу же после завершения предыдущей. Назначают по 1 табл./сут.

Длительность терапии Паузогестом определяется индивидуально, в зависимости от клинической ситуации. Терапию следует начинать не ранее чем через год после наступления менопаузы.

Противопоказания
- Беременность или подозрение на беременность.
- Злокачественные опухоли молочных желез (или подозрение на них) или их наличие в анамнезе.
- Эстрогенозависимая опухоль (например, карцинома эндометрия) или подозрение на нее.
- Острые или хронические заболевания печени или наличие в анамнезе заболеваний печени.
- Заболевания почек.
- Тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболические заболевания.
- Цереброваскулярные нарушения или наличие этих заболеваний в анамнезе.
- Аномальные вагинальные кровотечения неизвестной этиологии.
- Гемоглобинопатии.
- Порфирия.
- Повышенная чувствительность к компонентам Паузогеста.

Предостережения, контроль терапии
- Перед началом лечения необходимо собрать семейный анамнез и провести тщательное

медицинское обследование, включающее измерение АД, исследование молочных желез и брюшной полости, гинекологическое обследование.

- Пациенток, которые получали ранее терапию эстрогенами, необходимо тщательно обследовать с целью выявления гиперплазии эндометрия.
- При длительном применении Паузогеста обследование необходимо проводить не реже 1 раза в год.
- В первые месяцы приема Паузогеста могут появляться преходящие менструальноподобные кровотечения. Если эти кровотечения продолжаются длительное время, необходимо провести диагностическое выскабливание или аспирационную биопсию для исключения возможного злокачественного процесса эндометрия.
- Следует немедленно прервать терапию при появлении следующих **побочных явлений**:
  - — тромбоз глубоких вен, в т.ч. тромбоэмболические осложнения;
  - — развитие желтухи;
  - — появление мигренеподобной головной боли;
  - — внезапное ухудшение или нарушение зрения;
  - — выраженное повышение АД.
- Продолжительную терапию для профилактики остеопороза следует проводить у тех женщин, у которых имеется большой риск перелома костей.
- У пациенток, получающих антигипертензивную терапию в сочетании с гормональной, необходимо регулярно контролировать АД.
- Больных с эпилепсией, мигренью, сахарным диабетом, бронхиальной астмой или сердечно-сосудистыми заболеваниями необходимо наблюдать с особой тщательностью, т.к. эстрогены могут ухудшать течение этих заболеваний.
- За 4—6 недель до хирургического вмешательства следует прекратить терапию Паузогестом.

Побочные эффекты

Со стороны эндокринной и половой систем:

- менструальноподобные кровотечения; нагрубание молочных желез, заболевания молочных желез, тошнота, головная боль, периферические отеки (в первые несколько месяцев лечения).

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- тромбозы, тромбоэмболии (при длительном приеме).

Другие эффекты (редко):

- нарушение зрения;
- кожные реакции.

Передозировка

При правильном применении Паузогеста передозировка невозможна.

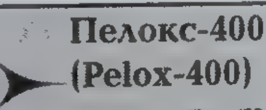
Симптомы: возможны тошнота, рвота, маточное кровотечение.

Лечение: специфического антидота нет. При необходимости проводят симптоматическую терапию.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Индукторы печеночных ферментов	Метаболизм эстрогена усиливается, и эффективность Паузогеста снижается
Средства для наркоза, опиоидные анальгетики, некоторые гипотензивные средства, этанол	Снижают эффективность Паузогеста
Гипогликемические ЛС	Может потребоваться корректировка доз
Барбитураты, фенитоин, рифампицин, карбамазепин	Доказано лекарственное взаимодействие при совместном применении Паузогеста

Регистрационное удостоверение:
П № 013951/01-2002 от 24.04.2002



Пелокс-400 (Pelox-400)

Вокхардт Лтд (Индия)

Пефлоксацин (Pefloxacin)
Противомикробные средства, фторхинолоны

Форма выпуска

Табл., п.о.

Механизм действия

Противомикробное средство широкого спектра действия из группы фторхинолонов. Действует бактерицидно. Ингибирует фермент ДНК-гиразу бактерий, вследствие чего нарушаются репликация ДНК и синтез клеточных белков бактерий.

К пефлоксацину обычно чувствительны:

- грамотрицательные аэробные бактерии: *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Neisseria gonorrhoeae*;
- некоторые внутриклеточные возбудители: *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp.;
- грамположительные аэробные бактерии: *Streptococcus* spp., *Acinetobacter* spp., *Clostridium perfringens*.

К пефлоксацину резистентны:

- грамотрицательные анаэробные бактерии: *Bacteroides* spp. (за исключением *B. fragilis*), *Spirochaetaceae*, *Mycobacterium tuberculosis*

Фармакокинетика

При пероральном приеме 400 мг пефлоксацина около 90% **всасывается** примерно через 20 мин. Максимальная концентрация пефлоксацина в сы-

воротке крови составляет примерно 4 мкг/мл и достигается через полтора часа после приема таблетки внутрь; период полувыведения составляет примерно 12 ч.

Перорально принятый пефлоксацин **распределяется** в тканях и жидкостях организма. Высокие концентрации пефлоксацина наблюдаются в желчи, легких, почках, печени, желчном пузыре, миндалинах. Пефлоксацин также хорошо проникает в кости, глазную жидкость, бронхиальный секрет, слюну, кожу, мышцы. Концентрация пефлоксацина в спинномозговой жидкости после третьего приема составляет 4,5 мкг/мл.

Объем распределения в организме составляет 1,7 л/кг массы тела.

Пефлоксацин метаболизируется в печени.

При нормальной функции печени и почек около половины введенного ЛС **выделяется** через почки в неизмененном виде или в виде метаболитов. Около 30% обнаруживается в кале в неизмененном виде и в виде метаболитов.

Показания

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к пефлоксацину микроорганизмами:

- верхних дыхательных путей и ЛОР-органов;
- нижних дыхательных путей;
- почек и мочевыводящих путей;
- пищеварительной системы (в т.ч. рта, зубов, челюстей); желчного пузыря и желчевыводящих путей;
- кожных покровов, слизистых оболочек и мягких тканей;
- опорно-двигательного аппарата;
- брюшной полости и органов малого таза;
- гонорея, хламидиоз, простатит;
- хирургические и внутрибольничные инфекции;
- тяжелые системные инфекции: септицемия, бактериемия, эндокардит, менингоэнцефалит, остеомиелит.

Способ применения и дозы

Исключительно для взрослых!

Режим дозирования устанавливают индивидуально, в зависимости от локализации и тяжести течения инфекции, а также чувствительности микроорганизма.

Обычная суточная доза составляет 800 мг/сут (по 400 мг 2 р/сут).

Пациентам с нарушением функции почек (при клиренсе креатинина менее 20 мл/мин) разовая доза должна составлять 50% средней дозы при кратности назначения 2 р/сут или полную разовую дозу вводят 1 р/сут.

Противопоказания

- Беременность.
- Период лактации (грудное вскармливание).
- Детский и подростковый возраст — до 15 лет.
- Повышенная чувствительность к пефлоксацину или другим ЛС из группы фторхинолонов.
- Эпилепсия.
- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Предостережения, контроль терапии

- При почечной и печеночной недостаточности должна быть уменьшена разовая доза и кратность введения (пропорционально степени повреждения функции).
- В период лечения пефлоксацином больные должны получать большое количество жидкости (для предотвращения кристаллурии).
- В период лечения пефлоксацином следует избегать контакта с прямыми солнечными лучами.
- Больные, получающие Пелокс-400, не должны заниматься деятельностью, требующей концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

С осторожностью назначать при:

- атеросклерозе сосудов головного мозга;
- судорожном синдроме неустановленной этиологии.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- нарушение функции пищеварительного тракта;
- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- абдоминальные боли;
- кандидоз;
- дисбактериоз.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- миалгии;
- артралгии;
- тендинит.

Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- головокружение;
- слабость;
- бессонница;
- тремор;
- судороги.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- тахикардия.

Со стороны системы крови:

- тромбоцитопения;
- нейтропения.

Со стороны кожи и ее производных:

- фотосенсибилизация;
- гиперемия кожи;
- кожный зуд;
- крапивница.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антациды, препараты,	Одновременный прием с пефлоксацином может

Группы и ЛС	Результат

содержащие ионы алюминия, цинка, железа или магния	вызвать снижение всасывания пефлоксацина, поэтому интервал между назначением этих ЛС должен быть не менее 4 ч
Антикоагулянты	При одновременном применении с пефлоксацином удлиняется время кровотечения
Гистаминовые H_2-блокаторы	Удлиняют период полувыведения, снижают общий и почечный клиренс
Пробенецид	Замедляет выведение пефлоксацина
Теофиллин	Одновременный прием с пефлоксацином может привести к повышению концентрации теофиллина в плазме крови за счет конкурентного ингибирования в участках связывания цитохрома P450, что приводит к увеличению периода полувыведения теофиллина и возрастанию риска развития токсического действия, связанного с теофиллином

Регистрационное удостоверение:
№ 014811/01-2003 от 21.02.2003

Пимафуцин (Pimafucin)

Ямануччи Юроп Б.В. (Нидерланды)

Натамицин (Natamycin)
Противогрибковые антибиотики

Форма выпуска

Табл., п.о., 100 мг
Супп. ваг. 100 мг
Крем 2%

Механизм действия

Пимафуцин обладает фунгицидным действием, не всасывается из ЖКТ, через неповрежденную кожу и слизистые. Резистентности грибов к Пимафуцину не наблюдалось. Наибольшей активностью обладает в отношении *Candida* spp.

Показания

- Грибковые заболевания кожи и слизистых:
  — неинвазивный кандидоз кишечника (кишечнорастворимые таблетки) — лечение, а также профилактика после приема антибиотиков, ГКС, цитостатиков;
  — вульвовагинальный кандидоз (свечи);
  — отомикозы, наружные отиты, первично вызванные грибами или осложнившиеся микозом;
  — другие поражения кожи и слизистых, вызванные грибами рода *Candida* и другими дрожжевыми, дрожжеподобными и иными чувствительными к натамицину микроорганизмами.

Способ применения и дозы

При кандидозе кишечника: взрослым назначают по 1 табл. 4 р/сут (в среднем в течение 1 недели), детям — по 1 табл. 2 р/сут.

При дерматомикозах: крем наносят на пораженную кожу 1—3 р/сут.

При отомикозе: смазывают кремом 1 или несколько раз в сутки; перед процедурой ухо очищают, после — в слуховой проход помещают турунду.

При вагинитах, вульвитах, вульвовагинитах: назначают по 1 суппозиторию на ночь в течение 6—9 дней. При необходимости дополнительно принимают таблетки внутрь (по 1 табл. 4 р/сут в течение 5—10 дней) для санации очага реинфекции в кишечнике.

При баланопостите: крем наносят на пораженную кожу 1—3 р/сут в течение 7—10 дней. После исчезновения симптомов заболевания рекомендуется продолжать лечение еще несколько дней.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам Пимафуцина.

Предостережения, контроль терапии

- Разрешен к применению на любых сроках беременности, в период лактации и у детей (в т.ч. новорожденных) во всех формах выпуска.

Побочные эффекты

- При приеме таблеток в первые дни лечения возможно появление тошноты, диареи, обычно проходящих самостоятельно.
- Местные реакции — раздражение кожи и слизистых.

Передозировка

На настоящий момент сведений о передозировке Пимафуцина нет.

Взаимодействие

Лекарственное взаимодействие не описано.

Регистрационные удостоверения:
П № 03552/03-2002 от 09.01.2002 (табл.)
П № 03552/02-2002 от 09.01.2002 (крем)
П № 03552/01-2002 от 09.01.2002 (супп.)



Полижинакс (Polygynax)

Лаборатория Иннотек Интернасиональ, произведено Иннотера Шузи (Франция)

Неомицина сульфат/полимиксина В сульфат/нистатин (Neomycin sulphate/Polymyxin B sulphate/Nystatin)
Антибиотики комбинированные

Форма выпуска и состав

Капс. ваг.
1 капс. содержит:
активные вещества: неомицина сульфат 35 000 МЕ, полимиксина В сульфат 35 000 МЕ, нистатин 100 000 МЕ;
вспомогательные вещества: гидрогенизированное соевое масло, Тефоз 63®, диметикон 1000;
состав оболочки: желатин, глицерол, диметикон 1000, очищенная вода в количестве, необходимом для одной капсулы весом 3,2 г

Механизм действия

Оказывает бактерицидное действие на грамположительные (*Staphylococus aureus*, коринебактерии и др.) и грамотрицательные микроорганизмы (*Enterococus faecium, Enterobacter aerogenes, Escherichia coli, Hemophilus influenzae, Proteus vulgaris, Klebsiella pneumoniae, Mycobacterium tuberculosis, Pseudomonas aeruginosa, Ureaplasma urealyticum*). Обладает фунгицидным действием на патогенные грибы, особенно дрожжеподобные рода *Candida albicans, Cryptococcus, Hystoplasma.* Улучшает трофические процессы в слизистой влагалища.

Фармакокинетика

Равномерно распределяется по слизистой влагалища, оказывая местное бактерицидное и фунгицидное действие. Практически не всасывается с поверхности слизистой влагалища.

Показания

Лечение:

- неспецифические, грибковые, смешанные вагиниты;
- вульвовагиниты;
- цервиковагиниты.

Профилактика:

- перед хирургическим вмешательством в области половых органов;
- до и после диатермокоагуляции шейки матки;
- перед внутриматочными диагностическими процедурами;
- перед родами.

Способ применения и дозы

Вагинальный. Одну капсулу ввести глубоко во влагалище вечером перед сном. Курс лечения составляет 12 дней. Профилактический курс — 6 дней.

В случае пропуска в приеме одной или нескольких доз возобновите прием Полижинакса в обычной дозе.

Противопоказания

- Аллергическая реакция на любой компонент Полижинакса.

Предостережения, контроль терапии

- Сроки применения Полижинакса должны быть ограничены с целью предупреждения формирования устойчивости к нему отдельных возбудителей заболеваний и риска реинфекции.
- Во время лечения не рекомендуется использовать колпачки и презервативы из латекса.
- Не следует прерывать курс лечения во время менструации.
- В случае почечной недостаточности следует принять решение о дальнейшем применении Полижинакса.
- Применение в период беременности возможно только в том случае, когда потенциальная польза для матери превышает риск для плода. Если во время лечения наступила беременность, решение о необходимости продолжить лечение принимается по индивидуальным показаниям.
- Во время кормления грудью применения Полижинакса необходимо избегать.

Побочные эффекты

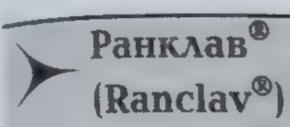
- Аллергические реакции на компоненты Полижинакса.
- При длительном применении возможно системное проявление побочных действий аминогликозидов.

Взаимодействие

Не рекомендуется использовать в сочетании со спермицидами, т.к. возможно снижение активности Полижинакса.

Регистрационное удостоверение:
П № 011782/01 от 27.10.2003

Р



Ранклав®
(Ranclav®)

Ranbaxy Laboratories (Индия)

Амоксициллин/клавулановая кислота (Amoxicillin/Clavulanic acid)

Пенициллины

Форма выпуска и состав

Табл., п.о.

1 табл. содержит:

амоксициллина тригидрат, эквивалентный амоксициллину 250 мг, 500 мг; клавуланат калия, эквивалентный клавулановой кислоте 125 мг

Механизм действия

Ранклав — комбинация амоксициллина — полусинтетического пенициллина с широким спектром антибактериального действия и клавулановой кислоты — необратимого ингибитора бета-лактамаз. Клавулановая кислота образует стойкий инактивированный комплекс с указанными ферментами и защищает амоксициллин от потери антибактериальной активности, вызванной продукцией бета-лактамаз, как основными возбудителями, так и условнопатогенными микроорганизмами.

Ранклав активен в отношении грамположительных аэробов: *Streptococcus pneumoniae, S. pyogenes, S. viridans, S. bovis, Staphylococcus aureus* (кроме метициллинорезистентных штаммов), *S. epidermidis* (кроме метициллинорезистентных штаммов), *Listeria* spp., *Enterococcus* spp.; грамотрицательных аэробов: *Bordetella pertussis, Brucella* spp., *Campylobacter jejuni, E. coli, Gardnerella vaginalis, H. influenzae, H. ducreyi, Klebsiella* spp., *Moraxella catarrhalis, N. gonorrhoeae, N. meningitidis, Pasteurella multocida, Proteus* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Vibrio cholerae, Yersinia enterocolitica*; анаэробов: *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp., *Actinomyces israelii.*

Фармакокинетика

Основные фармакокинетические параметры амоксициллина и клавулановой кислоты сходны. Быстро **всасывается** после приема внутрь (прием пищи не оказывает влияния на абсорбцию). C_{max} достигается через 1 ч после приема. Имеет большой объем распределения — высокие концентрации обнаруживаются в жидкостях и тканях организма (легких, плевральной, перитонеальной, синовиальной жидкости, небных миндалинах, бронхиальном секрете, предстательной железе, мышечной ткани, жировой ткани, секрете придаточных пазух носа, среднем ухе и др.). Пик концентраций в жидкостях организма наблюдается через 1 ч после достижения пика плазменных концентраций.

Не проходит через ГЭБ при невоспаленных мозговых оболочках, проходит через плацентарный барьер и в следовых концентрациях проникает в грудное молоко. Слабо **связывается** с белками плазмы. Амоксициллин частично метаболизируется, клавулановая кислота подвергается интенсивному метаболизму.

Амоксициллин **выводится** почками практически в неизмененном виде тубулярной секрецией и клубочковой фильтрацией; клавулановая кислота — путем клубочковой фильтрации, частично в виде метаболитов. Небольшие количества выводятся кишечником и легкими. $T_{1/2}$ составляет 1—1,5 ч, при тяжелой почечной недостаточности увеличивается до 7,5 (для амоксициллина) и 4,5 ч (для клавулановой кислоты). Удаляется при гемодиализе, незначительно — при перитонеальном диализе.

Показания

Лечение инфекций, вызванных чувствительными к комбинации амоксициллин/клавулановая кислотата аэробными и анаэробными микроорганизмами:

- инфекции ЛОР-органов (острый и хронический синусит, острый и хронический отит, тонзиллит, фарингит);
- инфекции дыхательных путей (острые и хронические бронхиты и пневмонии, эмпиема плевры);
- инфекции мочевыводящих путей (в т.ч. циститы, уретриты, пиелонефриты);
- инфекции в гинекологии (включая сальпингит, сальпингоофорит, эндометрит, септический аборт, пельвиоперитонит);
- инфекции костей и суставов (в т.ч. хронический остеомиелит);

- инфекции кожи и мягких тканей (в т.ч. флегмона и раневая инфекция);
- инфекции желчных путей (холецистит, холангит);
- заболевания, передающиеся половым путем (гонорея, шанкроид);
- одонтогенные инфекции.

Способ применения и дозы

Внутрь, принимать во время еды, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды.

Взрослым и детям старше 12 лет (или более 40 кг массы тела) в случае **легкого** или **среднетяжелого течения инфекций** по 1 табл. 250 мг/125 мг 3 р/сут. При **тяжелом течении инфекции** назначают по 1 табл. 500 мг/125 мг 3 р/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Аллергические реакции на антибиотики группы пенициллинов и цефалоспоринов в анамнезе.
- Холестатическая желтуха, гепатит, вызванные приемом антибиотиков группы пенициллинов (в анамнезе).
- Печеночная недостаточность.
- Инфекционный мононуклеоз.
- Лимфолейкоз.

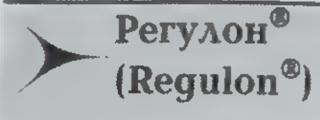
Предостережения, контроль терапии

- Высокие концентрации дают ложноположительную реакцию на глюкозу в моче при использовании реактива Бенедикта или раствора Феллинга (рекомендуется использовать ферментативные реакции с глюкозооксидазой).
- Применение при беременности и кормлении грудью возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Побочные эффекты

- Снижение аппетита.
- Сухость слизистой полости рта.
- Тошнота.
- Рвота.
- Диарея.
- Головная боль.
- Головокружение.
- Тремор.
- Бессонница.
- Гранулоцитопения.
- Анемия.
- Тромбоцитоз.
- Кандидоз.
- Псевдомембранозный колит.
- Аллергические реакции.

Регистрационное удостоверение:
П № 013099/01-2001 от 26.06.2001



Регулон®
(Regulon®)

Гедеон Рихтер А.О. (Венгрия)

Этинилэстрадиол/дезогестрел
(Ethinylestradiol/Desogestrel)

Эстрогены, гестагены; их гомологи и антагонисты

Форма выпуска

Табл., п.о. пленочной, № 21

Механизм действия

Монофазное гормональное контрацептивное средство для приема внутрь, содержащее комбинацию эстрогена (этинилэстрадиол) и гестагена (дезогестрел). Угнетает гонадотропную функцию гипофиза, снижая выделение ФСГ и ЛГ, подавляет развитие фолликула и препятствует процессу овуляции.

Контрацептивное действие усиливается за счет повышения вязкости цервикальной слизи и торможения имплантации оплодотворенной яйцеклетки.

Фармакокинетика

После приема внутрь этинилэстрадиол и дезогестрел быстро и почти полностью **абсорбируются** из ЖКТ. C_{max} активных веществ в плазме крови достигается через 1—1,5 ч.

Связывание с белками плазмы высокое для обоих компонентов (более 90%). Активные вещества выделяются с грудным молоком. Этинилэстрадиол кумулирует в жировой ткани.

Для этинилэстрадиола характерны пресистемный метаболизм и кишечно-печеночная рециркуляция. Дезогестрел метаболизируется в печени с образованием активного метаболита 3-кето-дезогестрела. $T_{1/2}$ составляет в среднем 24 ч для этинилэстрадиола и 31 ч для дезогестрела.

Этинилэстрадиол **выводится** преимущественно печенью (около 60%), остальные 40% выводятся почками в виде метаболитов.

Показания

- Контрацепция.
- Функциональные нарушения менструального цикла.
- Синдром предменструального напряжения.

Способ применения и дозы

Для контрацепции Регулон назначают по 1 табл./сут (по возможности в одно и то же время суток) начиная с 1—5-го дня менструации в течение 21 дня. Затем следует 7-дневный перерыв, во время которого происходит менструальноподобное кровотечение. Затем возобновляется прием таблеток из следующей упаковки (даже если кровотечение еще не прекратилось).

При переходе к Регулону после другого гормонального контрацептива для приема внутрь применяется аналогичная схема.

После родов женщинам, которые не кормят грудью, Регулон можно назначить через 21 день; у женщин, продолжающих грудное вскармливание, возможно назначение Регулона начиная с 6-го месяца.

После аборта прием Регулона рекомендуется начинать сразу после операции.

Если между приемом таблеток прошло более 36 ч, это считается пропуском таблетки, надежность контрацепции в этом цикле не гарантируется.

При пропуске 1 таблетки на 1-й или 2-й неделе цикла необходимо принять 2 таблетки в следующий день и затем продолжить регулярный прием.

При пропуске 2 таблеток подряд на 1-й или 2-й неделе цикла необходимо принимать по 2 таблетки в последующие 2 дня, затем продолжить регулярный прием, используя дополнительные методы контрацепции до конца цикла. При пропуске таблетки на 3-й неделе цикла дополнительно к перечисленным мерам исключается 7-дневный перерыв. Следует учитывать, что при нерегулярном приеме повышается риск овуляции и/или появления кровянистых выделений в связи с минимальной дозой эстрогена.

В лечебных целях дозу и схему применения подбирают индивидуально.

Противопоказания

- Беременность.
- Лактация (грудное вскармливание).
- Тяжелые заболевания печени.
- Синдром Дубина—Джонсона.
- Синдром Ротора.
- Тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы (в т.ч. тяжелая артериальная гипертензия).
- Расстройства мозгового кровообращения (в т.ч. в анамнезе).
- Тромбозы и тромбоэмболии (в т.ч. в анамнезе).
- Опухоли печени.
- Рак молочной железы в настоящее время.
- Рак эндометрия.
- Нарушения липидного обмена.
- Тяжелые формы сахарного диабета.
- Порфирия.
- Кровотечение из влагалища неясной этиологии.
- Отосклероз.
- Идиопатическая желтуха.
- Острый вирусный гепатит.
- Кожный зуд беременных в анамнезе.

Предостережения, контроль терапии

- Перед началом применения Регулона необходимо провести общее медицинское и гинекологическое обследование (обследование молочных желез, цитологический анализ цервикального мазка) для исключения связанных с риском заболеваний и беременности.
- Не рекомендуют назначать Регулон пациенткам, имеющим в семейном анамнезе тромбоэмболические заболевания в молодом возрасте или нарушения свертываемости крови.
- С особой осторожностью назначают Регулон пациенткам с умеренной и мягкой артериальной гипертензией, нарушениями функции почек, рассеянным склерозом, эпилепсией, малой хореей, интермиттирующей порфирией, скрытой тетанией, бронхиальной астмой.
- При возникновении или усилении мигренеподобной, необычно сильной головной боли, при остром ухудшении зрения, при подозрении на тромбоз или эмболию, при резком повышении АД, при развитии желтухи или гепатита, при возникновении генерализованного зуда, при возникновении или учащении эпилептических припадков, при длительной иммобилизации Регулон следует немедленно отменить.
- При появлении умеренных межменструальных кровотечений, особенно в первые 2—3 месяца, следует продолжать прием Регулона, т.к. в большинстве случаев эти кровотечения прекращаются спонтанно. Если межменструальные кровотечения не исчезают или повторяются, требуется медицинское обследование для выяснения их причины.
- Регулон требует очень тщательного выполнения правил его приема (регулярного, в одно и то же время суток, без пропуска таблеток).
- После перенесенного вирусного гепатита применение гормональных контрацептивов для приема внутрь допускается не ранее чем через 6 месяцев, при условии нормализации функции печени.
- На фоне применения Регулона пациенткам с нарушениями функции печени следует проходить обследование каждые 2—3 месяца.
- У курящих женщин старше 35 лет при приеме эстрогеносодержащих ЛС повышается риск возникновения тромбоэмболий различной локализации. В связи с этим женщина, желающая продолжить прием контрацептивов, должна отказаться от курения.
- В случае рвоты или диареи прием таблеток следует продолжать, но необходимо применять дополнительные методы контрацепции.
- Следует прекратить прием Регулона за 6 недель до планируемой операции.
- Регулон противопоказан к применению при беременности.
- Регулон противопоказан к применению в период лактации (грудного вскармливания), т.к. он подавляет лактацию и влияет на количество молока. Кроме того, активные вещества выделяются с грудным молоком.
- Прием Регулона рекомендуется прекратить за 3 месяца до срока планируемой беременности. В случае наступления беременности Регулон следует отменить.

- При отсутствии менструальноподобного кровотечения продолжение приема допускается после исключения беременности.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:
- редко — тошнота, рвота;
- в отдельных случаях — заболевания желчного пузыря, желтуха, диарея.

Со стороны эндокринной системы:
- редко — изменение массы тела.

Со стороны половой системы:
- редко — напряженность молочных желез, изменение либидо;
- в отдельных случаях — изменение влагалищной секреции, грибковые вагиниты.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:
- в отдельных случаях — повышение АД, тромбозы и тромбоэмболии различной локализации.

Со стороны нервной системы:
- редко — головная боль, подавленное настроение, повышенная утомляемость.

Со стороны кожи и ее производных:
- редко, при длительном приеме — пигментные пятна;
- в отдельных случаях — сыпь, выпадение волос.

Другие эффекты:
- в отдельных случаях — дискомфорт при ношении контактных линз.

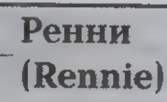
Передозировка

В настоящее время не описаны токсические эффекты вследствие передозировки Регулона.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Индукторы микросомальных печеночных ферментов (рифампицин, производные фенобарбитала), противосудорожные ЛС (фенитоин, карбамазепин), дигидроэрготамин, некоторые транквилизаторы, фенилбутазон, кетоконазол, а также антибиотики широкого спектра действия (тетрациклин, хлорамфеникол, ампициллин, неомицин)	Возможно уменьшение контрацептивного эффекта Регулона (эти комбинации не рекомендуются)
Непрямые антикоагулянты	Возможно нарушение действия антикоагулянтов, следует контролировать протромбиновое время и при необходимости скорректировать дозу антикоагулянтов
Трициклические антидепрессанты, мапротилин, β-адреноблокаторы	Возможно увеличение биодоступности и в связи с этим токсичности этих ЛС
Пероральные гипогликемические ЛС или инсулин	Возможно нарушение контроля состояния углеводного обмена (при необходимости проводят коррекцию режима дозирования)
Бромокриптин	Возможно взаимное снижение эффективности
Гепатотоксические ЛС (прежде всего дантролен)	Значительно повышается риск развития гепатотоксического действия, особенно у женщин старше 35 лет

Регистрационное удостоверение:
П № 015054/01-2003 от 18.06.2003



Ренни (Rennie)

Байер Хелс Кэр (Швейцария)

Кальция карбонат/магния карбонат
(Calcium carbonate/Magnesium carbonate)
Антацидные средства

Форма выпуска

Табл. жев.

Основные эффекты

- Ренни нейтрализует избыточную кислоту в желудке, тем самым оказывает защитное действие на слизистую оболочку. Достижение положительного эффекта через 3—5 мин после приема обусловлено хорошей растворимостью таблеток и высоким содержанием кальция.

Показания

- Применяется для устранения симптомов, вызываемых повышенной кислотностью желудочного сока (изжога, чувство переполнения или тяжести в эпигастральной области, метеоризм, тошнота, кислая отрыжка).
- Применяется после погрешностей в диете, приема некоторых ЛС и злоупотребления алкоголем, кофе, никотином.

Способ применения и дозы

Ренни предназначен для энтерального приема.

Взрослые и дети старше 12 лет: если не назначено иначе, при появлении симптомов 1—2 таблетки разжевать (или держать во рту до полного рассасывания). При необходимости можно повторить прием Ренни через 2 ч.

Максимальная суточная доза — 16 таблеток.

Дети в возрасте до 12 лет: применение возможно только по индивидуальным показаниям.

Противопоказания

- Выраженные нарушения функции почек.
- Гиперкальциемия.
- Повышенная чувствительность к компонентам Ренни.
- Миастения.

Предостережения, контроль терапии

- При назначении Ренни больным с нарушениями почечной функции следует регулярно контролировать концентрацию магния и кальция в сыворотке крови. В этом случае следует воздержаться от длительного лечения в высоких дозах.
- Если применение Ренни не приводит к исчезновению изжоги, тяжести в эпигастральной области, тошноты и др., следует выяснить причины возникновения данных симптомов.
- Прием Ренни в течение длительного времени и в высоких дозах может привести к гиперкальциемии, которая исчезает после прекращения его приема.
- Указание больным сахарным диабетом: 1 таблетка Ренни содержит 475 мг сахарозы.

С осторожностью применять:

- в период беременности и грудного вскармливания.

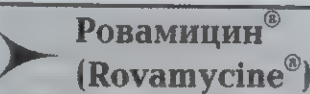
Побочные эффекты

- При соблюдении рекомендованных доз Ренни хорошо переносится. Тем не менее возможны аллергические реакции, изменение консистенции стула.
- Если антацидные средства используются в высоких дозах в пределах нескольких часов с момента последнего приема, может наблюдаться компенсационная гиперсекреция желудочного сока.
- У больных с почечной недостаточностью применение Ренни может вызвать гипермагниемию и гиперкальциемию.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Индометацин, салицилаты, хлорпромазин, фенитоин, H_2-гистаминоблокаторы, β-адреноблокаторы, дифлунизал, изониазид, антибиотики тетрациклинового ряда, непрямые антикоагулянты, барбитураты, препараты железа	При одновременном применении Ренни уменьшает абсорбцию из ЖКТ перечисленных ЛС. Их следует применять за 1 ч до или через 1 ч после приема антацида
Антихолинергические ЛС	Усиливают и удлиняют действие Ренни, замедляя опорожнение желудка
Сульфадиазин, леводопа, ацетилсалициловая и налидиксовая кислоты	Ренни усиливает эффект данных ЛС

Регистрационное удостоверение:
П № 012507/01 от 26.09.2003



Ровамицин® (Rovamycine®)

Рон-Пуленк Popep (Франция)

Спирамицин (Spiramycin)
Макролиды

Форма выпуска

Табл., п.о., 1,5 млн МЕ
Пор. лиоф. д/ин.

Механизм действия

Спирамицин принадлежит к антибиотикам группы макролидов. Антибактериальный спектр спирамицина выглядит следующим образом:

- обычно чувствительные микроорганизмы: минимальная подавляющая концентрация (МПК) ≤ 1 мг/л. Более 90% штаммов являются чувствительными. Стрептококки, чувствительные к метициллину, стафилококки, энтерококки, *Rhodococcus equi, Branhamella catarrhalis, Bordetella pertussis, Helicobacter pylori, Campylobacter jejuni, Legionella, Corynebacterium diphtheriae, Moraxella, Mycoplasma pneumoniae, Coxiella, Chlamydia, Treponema pallidum, Borrelia burgdorferi, Leptospira, Propionibacterium acnes, Actinomyces, Eubacterium, Porphyromonas, Mobiluncus, Mycoplasma hominis, Bacteroides, Peptostreptococcus, Prevotella*;
- умеренно чувствительные микроорганизмы: антибиотик умеренно активен *in vitro*. Положительные результаты могут отмечаться при концентрациях антибиотика в очаге воспаления выше, чем МПК (*см. «Фармакокинетика»*). *Neisseria gonorrhoea, Clostridium perfringens, Ureaplasma urealyticum*;
- устойчивые микроорганизмы (МПК > 4 мг/л): по крайней мере, 50% штаммов разновидностей являются устойчивыми. Метициллинрезистентные стафилококки, *Enterobacteria, Pseudomonas, Acinetobacter, Nocardia asteroids, Fusobacterium, Haemophilus, Mycoplasma hominis*.

Активность спирамицина в отношении *Toxoplasma gondii* была доказана *in vitro* и *in vivo*.

Спирамицин проникает и накапливается в фагоцитах (нейтрофилы, моноциты и перитонеальные и альвеолярные макробактериофаги). У человека концентрации препарата внутри фагоцитов являются достаточно высокими. Эти свойства объясняют эффекты спирамицина на внутриклеточные бактерии.

Фармакокинетика

Абсорбция спирамицина происходит быстро, но не полно, с большой вариабельностью (от 10 до 60%).

После перорального приема 6 млн МЕ спирамицина максимальная концентрация в плазме составляет около 3,3 мкг/мл.

Спирамицин не проникает в спинномозговую жидкость, однако диффундирует в грудное молоко. Проникает через плацентарный барьер (концентрация в крови плода составляет примерно 50% от концентрации в сыворотке крови матери). Концентрации в ткани плаценты в 5 раз выше, чем соответствующие концентрации в сыворотке крови.

Объем распределения — примерно 383 л.

Препарат хорошо проникает в слюну и ткани (концентрация в легких — 20—60 мкг/г, в миндалинах — 20—80 мкг/г, инфицированных пазухах — от 75 до 110 мкг/г, в костях — от 5 до 100 кг/г). Спустя десять дней после окончания лечения концентрация лекарственного вещества в селезенке, печени и почках составляет от 5 до 7 мкг/г.

Связь с белками плазмы — низкая (приблизительно 10%).

Спирамицин метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов с неустановленной химической структурой.

Выделяется главным образом с желчью (концентрации в 15—40 раз выше, чем в сыворотке). Почечная экскреция активного спирамицина составляет около 10% от введенной дозы.

Период полувыведения после приема 3 млн МЕ спирамицина составляет приблизительно 8 ч. Он может удлиняться у пожилых пациентов. У пациентов с нарушениями функции почек не требуется коррекции дозы спирамицина.

Показания

- Токсоплазмоз у беременных женщин.
- Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами, особенно ЛОР-органов (в т.ч. тонзиллиты и синуситы); нижних дыхательных путей (острая внебольничная пневмония, включая атипичную пневмонию, обострение хронического бронхита); периодонта; кожи и мягких тканей (рожа, вторичные инфицированные дерматозы, импетиго, эктима, эритразма); костей и суставов; половой системы (негонорейной природы).
- Профилактика менингококкового менингита в случаях, когда рифампицин противопоказан: эрадикация *Neisseria meningitidis* в носоглотке. Спирамицин не используется для лечения менингококкового менингита. Препарат рекомендуется для профилактики у больных после проведения лечения, а также у лиц, имевших контакт с больным за 10 дней до его госпитализации.
- Профилактика рецидивов острого суставного ревматизма у лиц с аллергической реакцией на пенициллины.

Способ применения и дозы

Для взрослых: внутрь 2—3 таблетки по 3 млн МЕ или 4—6 таблеток по 1,5 млн МЕ (т.е. 6—9 млн МЕ) в день в 2 или 3 приема. Максимальная суточная доза составляет 9 млн МЕ.

Для детей (при массе тела 20 кг и более): дозировка для детей составляет от 150—300 тыс. МЕ на кг массы тела в сутки, разделенная на 2 или 3 приема. Максимальная суточная доза у детей составляет 300 тыс. МЕ на кг массы тела в сутки.

Таблетки по 3 млн МЕ у детей не применяются.

Профилактика менингококкового менингита: для взрослых — 3 млн МЕ за 12 ч в течение 5 дней; для детей — 75 тыс. МЕ за 12 ч в течение 5 дней.

Пациенты с нарушением функции почек: в результате малой почечной экскреции не требуется изменение дозы.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к спирамицину и другим компонентам препарата.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии

- Не рекомендуется использование спирамицина у больных с дефицитом фермента глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы ввиду возникновения острого гемолиза.
- При назначении кормящим женщинам необходимо прекратить кормление, поскольку возможно проникновение спирамицина в грудное молоко.
- У спирамицина не выявлено тератогенного действия, поэтому его можно без опасения применять беременным женщинам.
- Уменьшение риска передачи токсоплазмоза плоду во время беременности отмечается с 25% до 8 % при использовании в I триместре, с 54% до 19% — во II и с 65% до 44% — в III триместре.
- У пациентов с заболеваниями печени необходимо периодически контролировать ее функцию в период лечения препаратом.

С осторожностью назначать:

- при обструкции желчных протоков;
- при печеночной недостаточности.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота, рвота;
- диарея;
- очень редко (менее 0,01%) — случаи возникновения псевдомембранозного колита;

- единичные случаи язвенного эзофагита и острого колита;
- возможность развития острого повреждения слизистой оболочки кишечника у пациентов со СПИДом при применении высоких доз спирамицина по поводу криптоспоридоза (всего 2 случая).

Со стороны периферической и центральной нервной системы:
- преходящие парестезии.

Со стороны печени:
- очень редко (менее 0,01%) — изменение функциональных проб печени и развитие хронического гепатита.

Со стороны системы крови:
- очень редко (менее 0,01%) — развитие острого гемолиза и тромбоцитопении.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:
- возможно удлинение интервала QT на электрокардиограмме.

Реакции гиперчувствительности:
- сыпь на коже;
- крапивница;
- кожный зуд;
- очень редко (менее 0,01%) — ангионевротический отек, анафилактический шок.

Передозировка
Специфического антидота не существует. При подозрении на передозировку спирамицином требуется симптоматическая терапия.

Взаимодействие
Леводопа: вследствие ингибирования всасывания карбидопы уровень леводопы в плазме может снижаться. При одновременном назначении спирамицина необходим клинический контроль и некоторое изменение дозировки леводопы.

Регистрационные удостоверения:
П № 013418/02-2002 от 17.01.2002 (пор. лиоф. д/ин.)
П № 013418/01-2001 от 15.10.2001 (табл., п.о., 1,5 млн МЕ и 3 млн МЕ)

Роксид (Roxid)

Alembic (Индия)

Рокситромицин (Roxithromycin)
Макролиды

Форма выпуска
Табл., п.о., 150 мг № 10, 300 мг № 8

Механизм действия
Современный полусинтетический антибиотик-макролид для приема внутрь. Реализует свое бактериостатическое действие путем связывания с 50S-субъединицей рибосомы микробной клетки и нарушения синтеза белка.

Активен в отношении стрептококков группы А и В, в т.ч. *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. mitis*, *S. saunguis*, *S. viridans*, *S. pneumoniae*; *N. meningitidis*, *B. catarrhalis*, *B. pertussis*, *L. monocytogenes*, *C. diphtheriae*, *Clostridium* spp., *M. pneumoniae*, *P. multocida*, *U. urealyticum*, *C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *L. pneumophila*, *Campylobacter* spp., *G. vaginalis*.

Менее активен в отношении *H. influenzae*, *B. fragilis*, *V. cholerae*.

Неактивен в отношении *Enterobacteriaceae* spp., *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp.

Фармакокинетика
Кислотоустойчив и не разрушается кислым содержимым желудка, при приеме внутрь хорошо **всасывается**. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2 ч после приема. За счет высокой растворимости в липидах Роксид превосходно **проникает** внутри клетки (эффективен в отношении внутриклеточных микроорганизмов), и его концентрация в тканях и жидкостях организма превышает MIC-90. Высокие концентрации создаются в миндалинах, аденоидах, околоносовых пазухах, бронхах, легких, слюне, мокроте, экссудате среднего уха, плевральной и синовиальной жидкостях, деснах, коже, простате, гениталиях. Практически не проникает через ГЭБ. $T_{1/2}$ колеблется от 8 до 15 ч. Прием 150 мг 2 р/день или 300 мг 1 р/день обеспечивает сохранение эффективной концентрации в плазме и тканях в течение 24 ч.

Частично метаболизируется в печени и **выводится** преимущественно через ЖКТ.

Показания
Противовоспалительное действие связано с ингибированием образования супероксидных анионов, секреции цитокинов и интерлейкинов, ФНО-альфа.

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, вызываемых чувствительными к Роксиду микроорганизмами:
- ЛОР-инфекции (тонзиллит, фарингит, синусит, средний отит);
- инфекции нижних дыхательных путей (острый и хронический бронхит, пневмония, включая атипичные, бактериальные инфекции при хронических обструктивных заболеваниях легких);
- инфекции полости рта (в одонтологии и челюстно-лицевой хирургии);
- кожные инфекции (фолликулит, фурункулез, карбункул, пиодермия, инфицированные язвы);
- урогенитальные инфекции, кроме гонореи (уретрит, пиелонефрит, простатит, цервиковагинит, сальпингит).

Способ применения и дозы
Взрослым: 150—300 мг 2 р/сут за 30 мин до еды или 300 мг 1 р/сут. Курс лечения — 5—10 дней.

Детям: 2,5—5 мг/кг веса 2 р/сут.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к рокситромицину в анамнезе.
- Грудной возраст (до 2 месяцев).
- Беременность и лактация.

Предостережения, контроль терапии

- У больных с печеночной недостаточностью доза Роксида не должна превышать 150 мг/день.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:
- диспепсия;
- диарея.

Со стороны нервной системы:
- головокружение;
- головная боль.

Со стороны кожи и ее производных:
- сыпь.

Передозировка

Лечение: промывание желудка, симптоматическое лечение. Специфического антидота нет.

Взаимодействие

Одновременный прием с эрготамином или его производными может вызвать «эрготизм» — артериальный спазм и тяжелую ишемию.

Регистрационное удостоверение:
П № 011638/01-2000 от 19.01.2000 (табл., п.о., 150 мг, 300 мг)



Румикоз® (Rumycoz®)

ОАО «Отечественные лекарства», Щелковский витаминный завод (Россия)

Итраконазол (Itraconazole)
Противогрибковые ЛС, производное триазола

Форма выпуска

Капс. 100 мг № 6, 100 мг № 15

Механизм действия и основные эффекты

Итраконазол — синтетическое противогрибковое средство широкого спектра действия, производное триазола. Ингибирует синтез эргостерина клеточной мембраны грибов, что обуславливает противогрибковый эффект препарата.

Итраконазол активен в отношении инфекций, вызываемых дерматофитами (*Trihophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*), дрожжеподобными грибами и дрожжами (*Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum* spp., *Candida* spp., включая *C. albicans*, *C. glabrata* и *C. krusei*), *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schehkii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatilidis*, а также другими дрожжевыми и плесневыми грибками.

При пероральном применении максимальная биодоступность итраконазола отмечается при приеме капсул сразу же после плотной еды. Максимальная концентрация в плазме достигается в течение 3—4 ч после приема внутрь.

Накопление препарата в кератиновых тканях, особенно в коже, примерно в 4 раза превышает накопление в плазме, а скорость его выведения зависит от регенераций эпидермиса.

Показания

- Дерматомикозы.
- Грибковый кератит.
- Онихомикозы, вызванные дерматофитами и/или дрожжами и плесневыми грибами.
- Системные микозы: системный аспергиллез и кандидоз, криптококкоз (включая криптококковый менингит), гистоплазмоз, споротрихоз, паракокцидиоидомикоз, бластомикоз и др.
- Кандидомикозы с поражением кожи или слизистых, в т.ч. вульвовагинальный кандидоз.
- Глубокие висцеральные кандидозы.
- Отрубевидный лишай.

Противопоказания

- Индивидуальная гиперчувствительность к препарату или его составным частям.
- Беременность.
- Прием некоторых ЛС *(см. «Взаимодействие»)*.

Способ применения и дозы

Принимают **сразу после еды**. Дозы, схемы применения и длительность курсов зависят от возбудителя заболевания и локализации процесса.

Схемы применения представлены в таблице *(см. ниже)*.

Предостережения, контроль терапии

- Женщинам детородного возраста необходимо использовать контрацепцию. При лактации следует прекратить грудное вскармливание.
- Рекомендуется регулярно контролировать функцию печени. Лечение следует прекратить при возникновении нейропатии.
- У пациентов с почечной недостаточностью, нарушенным иммунитетом необходима коррекция дозы.

С осторожностью назначать:
- детям;
- пациентам с гиперчувствительностью к другим азолам;
- при хронической сердечной недостаточности (в т.ч. в анамнезе);
- при серьезных заболеваниях легких;
- при почечной недостаточности;
- при отеках;
- при заболеваниях печени.

Показание	Доза	Продолжительность
Вульвовагинальный кандидоз	200 мг 2 р/сут или 200 мг 1 р/сут	1 день 3 дня
Отрубевидный лишай	200 мг 1 р/сут	7 дней 1,5 дня
Дерматомикозы гладкой кожи	200 мг 1 р/сут 100 мг 1 р/сут	7 дней 15 дней
Грибковый кератит	200 мг 1 р/сут	21 день
Поражение высококератинизированных областей кожного покрова, таких как кисти рук и стопы, требуют дополнительного лечения в течение 15 дней по 100 мг/сут		
Оральный кандидоз	100 мг 1 р/сут	15 дней
Биодоступность итраконазола при пероральном приеме может быть снижена у некоторых пациентов с нарушенным иммунитетом, например у больных нейтропенией, больных СПИДом или с пересаженными органами. Следовательно, может потребоваться двукратное увеличение дозы		

Побочные эффекты

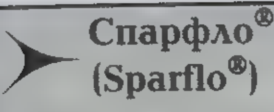
- Диспепсия.
- Тошнота.
- Нарушения менструального цикла.
- Аллергические реакции.
- Возможна застойная сердечная недостаточность, отек легких.
- Тяжелое токсическое поражение печени (очень редко).

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антацидные препараты	Рекомендуется применение не ранее чем через 2 ч после приема Румикоза®
H_2-гистамино-блокаторы, ингибиторы протоновой помпы	Рекомендуется принимать Румикоз® с кислыми напитками
Пероральные антикоагулянты. Ингибиторы ВИЧ-протеазы (ритонавир, индинавир, саквинавир). Алкалоиды барвинка розового, бусульфан, доцетаксел, триметрексат и т.п. противоопухолевые препараты. Расщепляемые ферментом СУР3А4 блокаторы кальциевых каналов (дигидропиридин, верапамил)	Необходимо следить за концентрацией этих препаратов в плазме, дозу, если необходимо, следует уменьшить
Иммуносупрессивные средства (циклоспорин, такролимус, сиролимус). Другие группы: дигоксин, карбамазепин, буспирон, алфентанил, алпразолам, бротизолам, рифабутин, метилпреднизолон, эбастин, ребоксетин	
Ритонавир, индинавир, кларитромицин, эритромицин и другие ингибиторы СУР3А4	Контролировать дозировку Румикоза®
Рифампицин, рифабутив, фенитоин и другие индукторы печеночных ферментов	Не рекомендуется
Терфенадин, астемизол, мизоластин, цисаприд, триазолами мидазолам, дофетилид, хинидин, пимозид, ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА симвастатин и ловастатин. Блокаторы кальциевых каналов	Нельзя назначать одновременно
Ятраконазол, зидовудин, флувастатин, этинилэстрадиол, норэтистерона, имипрамин, пропранолол, диазепам, циметидин, индометацин, толбутамид и сульфаметазин	Взаимодействия не отмечены

Регистрационное удостоверение:
№ 001739/01-2002 от 23.09.2002

С



Спарфло®
(Sparflo®)

Dr. Reddy's Laboratories Ltd (Индия)

Спарфлоксацин (Sparfloxacin)
Антибиотики, хинолоны и фторхинолоны

Форма выпуска
Табл. 200 мг

Механизм действия
Спарфлоксацин характеризуется широким спектром антибактериального действия, включающим грамположительные и грамотрицательные бактерии, спорообразующие и неспорообразующие анаэробы, ряд микроорганизмов с внутриклеточной локализацией.

Отмечена активность в отношении *S. aureus (MSSA), S. epidermidis, E. faecalis, E. faecium, S. pneumoniae, S. pyogenes, E. cloacae, E. coli, H. influenzae, K. pneumoniae, K. oxytoca, M. catarrhalis, N. gonorrhoeae, Salmonella* spp., *B. fragilis, Peptostreptococcus* spp., *M. pneumoniae, M. tuberculosis, L. pneumophila, C. trachomatis, C. pneumoniae, Acinetobacter* spp., *Citrobacter diversus, Enterobacter aerogenes, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Y. enterocolitica*.

Фармакокинетика
Спарфлоксацин хорошо **всасывается** при пероральном приеме, **биодоступность** составляет 92%, достигает максимальных концентраций в крови через 3—6 ч. После однократного приема 400 мг C_{max} составляет 1,3 + 0,2 мкг/мл; V_d — 300 л после приема 400 мг Спарфло, период полувыведения — около 20 ч. Почечный клиренс неизмененного ЛС составляет менее 15% общего клиренса, экскреция спарфлоксацина с мочой колеблется от 5 до 10%, а его метаболита глюкуронида — от 18 до 34,5%.

Показания
Лечение неосложненных и осложненных инфекций, вызванных возбудителями, чувствительными к Спарфло:
- болезни, передающиеся половым путем (гонорея, хламидиоз);
- инфекции дыхательных путей (пневмонии, обострения хронических обструктивных заболеваний легких, отиты, синуситы);
- желудочно-кишечные инфекции (инфекции, вызванные шигеллами и сальмонеллами);
- инфекции почек и мочевыводящих путей (уретриты, циститы, пиелиты);
- инфекции кожи и мягких тканей (инфицированные раны, абсцессы, пиодермии, фурункулезы, инфекционные дерматиты);
- хирургические инфекции.

Способ применения и дозы
Рекомендуются следующие ориентировочные дозы: первый прием — 2 табл. по 200 мг (разовый прием) утром независимо от приема пищи, в последующие дни — по 1 табл. 200 мг 1 р/сут.

Длительность лечения зависит от тяжести заболевания, клинического течения и результатов бактериологического исследования, но обычно составляет 10 дней.

Больным с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 50 мл/мин) назначают 2 табл. по 200 мг (разовый прием) в первый день и по 1 табл. по 200 мг 1 раз в 2 дня. При этом продолжительность лечения обычно составляет 9 дней.

Таблетки следует проглатывать, не разжевывая, запивая жидкостью. Спарфло можно принимать независимо от приема пищи.

Противопоказания
- Повышенная чувствительность в анамнезе к ЛС из класса хинолонов.
- Наличие в анамнезе реакций фоточувствительности.
- Недостаточность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.
- Беременность.
- Период кормления грудью.
- Возраст до 18 лет.
- Одновременный прием антиаритмических ЛС Ia и III классов, антигистаминных средств (терфенадин, астемизол).

Побочные эффекты
- Спарфло® обычно хорошо переносится больными.
- При лечении спарфлоксацином могут возникать обычно обратимые побочные явления.

Со стороны пищеварительной системы:
- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- боли в животе;

- метеоризм.

Со стороны нервной системы:
- головная боль;
- головокружение;
- бессонница.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:
- удлинение интервала QT;
- расширение сосудов.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:
- артралгии;
- миалгии.

Со стороны системы крови:
- лейкоцитоз.

Со стороны кожи и ее производных:
- повышенная чувствительность к ультрафиолетовому облучению (фотодерматозы).

Влияние на лабораторные показатели:
- отмечается незначительное увеличение уровня сывороточных трансаминаз.

Регистрационное удостоверение:
П № 011913/01-2000 от 04.05.2000

37—1702

Т



Таваник (Tavanic)

Hoechst Marion Roussel (Германия)

Левофлоксацин (Levofloxacin)
Хинолоны и фторхинолоны

Форма выпуска

Р-р д/инф. 500 мг, фл. 100 мл
Табл. 500 мг

Основные эффекты

Активен в отношении большинства штаммов микроорганизмов *in vitro* и *in vivo*: *E. faecalis, S. aureus, S. epidermidis, S. pneumoniae, S. pyogenes, S. agalactiae, S. viridans, E. cloacae, E. aerogenes, E. agglomerans, E. sakazakii, E. coli, H. influenzae, H. parainfluenzae, K. pneumoniae, K. oxytoca, L. pneumoniae, M. catarrhalis, P. mirabilis, P. aeruginosa, P. fluorescens C. pneumoniae, M. pneumoniae, A. anitratus, A. baumannii, A. calcoaceticus, B. pertussis, C. diversus, C. freundii, M. morganii, P. vulgaris, P. rettgeri, P. stuartii, S. marcescens, C. perfringens.*

Фармакокинетика

Фармакокинетические характеристики после разового в/в введения 500 мг левофлоксацина составляют: C_{max} — 6,2 ± 1 мкг/мл, T_{max} — 1 ± 0,1 ч, $T_{1/2}$ — 6,4 ± 0,7 ч.

Плазменный профиль концентраций левофлоксацина после в/в введения аналогичен плазменному профилю после орального приема ЛС.

Левофлоксацин преимущественно **выводится** через почки в неизмененном виде.

Показания

- Синусит (воспаление придаточных пазух носа).
- Обострение хронического бронхита.
- Внебольничная пневмония.
- Осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит.
- Инфекции кожи и мягких тканей.

Способ применения и дозы

В/в (капельно, медленно) — 500 мг р-ра Таваника д/ин. 1—2 р/сут. Продолжительность инфузии не менее 60 мин. Через несколько дней лечения (если позволяет состояние пациента) можно перейти на прием ЛС **внутрь** в той же дозе.

Дозы зависят от характера, тяжести инфекции и чувствительности предполагаемого возбудителя. При нормальной функции почек (клиренс креатинина более 50 мл/мин) можно рекомендовать следующий режим дозирования Таваника:

- **синусит (воспаление придаточных пазух носа)**: 500 мг 1 р/сут, 10—14 дней;
- **обострение хронического бронхита**: 250—500 мг 1 р/сут, 7—10 дней;
- **внебольничная пневмония**: 500 мг 1—2 р/сут, 7—14 дней;
- **осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит**: 250 мг 1 р/сут, 7—10 дней;
- **инфекции кожи и мягких тканей**: 250—500 мг 1—2 р/сут, 7—14 дней.

Продолжительность лечения зависит от тяжести заболевания, но не должна превышать 14 дней. Как и при применении других антибиотиков, лечение Таваником (инфузионный раствор или таблетки) рекомендуется продолжать не менее 48—78 ч после нормализации температуры тела или после эрадикации возбудителя. Не следует прерывать или досрочно прекращать лечение.

Раствор д/ин. Таваник совместим с 0,9% раствором натрия хлорида, 5% раствором глюкозы, 2,5% раствором Рингера с глюкозой, комбинированными растворами для парентерального питания (аминокислоты, углеводы, электролиты).

При нарушении функции печени не требуется коррекция доз, поскольку левофлоксацин метаболизируется в печени в незначительной степени.

Левофлоксацин выводится преимущественно через почки, поэтому **при нарушении функции почек** необходимо постепенно снижать дозу ЛС.

Режим дозирования Таваника при нарушении функции почек представлен в таблице *(см ниже)*.

Клиренс креатинина	250 мг/24 ч	500 мг/24 ч	500 мг/12 ч
	1-я доза — 250 мг	1-я доза — 500 мг	1-я доза — 500 мг

Клиренс креатинина	250 мг/24 ч	500 мг/24 ч	500 мг/12 ч
Затем			
50—20 мл/мин	По 125 мг/24 ч	250 мг/24 ч	250 мг/12 ч
Затем			
19—10 мл/мин	По 125 мг/48 ч	125 мг/24 ч	125 мг/12 ч
Затем			
Менее 10 мл/мин (включая гемодиализ и ДАПД[1])	По 125 мг/48 ч	125 мг/24 ч	125 мг/24 ч

[1] После гемодиализа или длительного амбулаторного перитонеального диализа (ДАПД) не требуется введения дополнительных доз.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к левофлоксацину или к другим хинолонам.
- Эпилепсия.
- Поражение сухожилий при предшествующем применении хинолонов.
- Детский или подростковый возраст.
- Беременность.
- Кормление грудью.

Предостережения, контроль терапии

- У лиц пожилого возраста иметь в виду возможные возрастные нарушения функции почек.
- При сахарном диабете учитывать возможность развития гипогликемии.
- При миастении возможно развитие мышечной слабости.
- При тяжелой пневмококковой пневмонии можно не получить оптимального терапевтического эффекта.
- При нозокомиальных инфекциях, вызванных *P. aeruginosa*, может потребоваться комбинированное лечение.
- При подозрении на псевдомембранозный колит немедленно отменить Таваник.
- При недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы возможен гемолиз.
- При нарушении рекомендуемой продолжительности инфузии возможны усиленное сердцебиение, транзиторное падение АД, сосудистый коллапс (немедленно прекратить инфузию).
- Для предотвращения фотосенсибилизации избегать сильного солнечного или УФ-облучения.
- Избегать выполнения работ, требующих концентрации внимания и быстрой реакции (например, управление автомобилем).

Побочные эффекты

- Побочные эффекты наблюдаются часто — 1—10%, иногда — менее 1%, редко — 0,1%, очень редко — менее 0,01%, в отдельных случаях — единичные сообщения

Со стороны кожи и ее производных:

- иногда — зуд и покраснение кожи,
- редко — анафилактические и анафилактоидные реакции: крапивница, бронхоспазм, удушье, отек кожи и слизистых оболочек;
- очень редко — фотосенсибилизация;
- в отдельных случаях синдром Стивенса—Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и экссудативная многоформная эритема могут развиться через несколько минут или часов после введения первой дозы ЛС. Общим реакциям гиперчувствительности иногда предшествуют более легкие кожные реакции.

Со стороны пищеварительной системы:

- часто — тошнота, диарея;
- иногда — потеря аппетита, рвота, боли в животе, нарушения пищеварения;
- редко — кровавый понос как признак воспаления кишечника и псевдомембранозного колита

Со стороны эндокринной системы:

- очень редко — гипогликемия («волчий» аппетит, нервозность, испарина, дрожь).

Со стороны нервной системы:

- иногда — головная боль, головокружение и/или оцепенение, сонливость, нарушения сна,
- редко — неприятные ощущения (например, парестезии в кистях рук), дрожь, беспокойство, страх, приступы судорог и спутанность сознания,
- очень редко — нарушения зрения, слуха, вкуса и обоняния, понижение тактильной чувствительности, галлюцинации и депрессия, двигательные расстройства.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- редко — усиленное сердцебиение, снижение АД.
- очень редко — коллапс, шок.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- редко — тендинит, атралгия, миалгия,
- очень редко — разрыв сухожилий, чаще — ахиллова (возможен в течение 48 ч после начала лечения, носит двусторонний характер); мышечная слабость,
- в отдельных случаях — рабдомиолиз.

Со стороны печени и почек:

- часто — повышение активности ферментов печени (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы);

- иногда — повышение уровня билирубина и креатинина в сыворотке крови;
- очень редко — гепатит; интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

Со стороны системы крови:
- иногда — эозинофилия, лейкопения;
- редко — нейтропения; тромбоцитопения;
- очень редко — агранулоцитоз;
- в некоторых случаях — гемолитическая анемия, панцитопения.

Другие эффекты:
- иногда — астения;
- очень редко — лихорадка, аллергический пневмонит, васкулит.

Передозировка

Симптомы: спутанность и нарушение сознания, головокружение, приступы судорог.

Лечение: симптоматическое. Левофлоксацин не выводится при диализе. Специфического антидота не существует.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антациды	Ослабление действия Таваника (интервал между приемами ЛС не менее 2 ч)
ГКС	Повышение риска разрыва сухожилий
НПВС	Снижение порога судорожной готовности
Соли железа	Ослабление действия Таваника (интервал между приемами ЛС не менее 2 ч)
Сукральфат	Ослабление действия Таваника (интервал между приемами ЛС не менее 2 ч)
Бикарбонат натрия	Несовместимость в одной капельнице
Гепарин	Несовместимость в одной капельнице
Пробенецид	Замедление выведения Таваника
Фенбуфен	Снижение порога судорожной готовности
Циклоспорин	Замедление выведения циклоспорина
Циметидин	Замедление выведения Таваника

Регистрационные удостоверения:
П № 012242/01-2000 от 19.09.2000 (табл.)
П № 012242/02-2000 от 19.09.2000 (р-р д/инф.)



Тантум роза (Tantum rose)

Анжелини Франческо (Италия), поставщик CSC Ltd (Италия)

Бензидамин (Benzydamine)
Нестероидные противовоспалительные средства для местного применения

Форма выпуска

Пор. д/приг. р-ра д/интраваг. введ.
Р-р д/интраваг. введ.

Механизм действия

Ингибирует циклооксигеназу и угнетает синтез простагландинов, а также стабилизирует клеточные мембраны. Способен нарушать метаболические процессы, вызывать повреждения клеточных структур и лизис бактериальных клеток, в т.ч. *Gardnerella vaginalis*.

Основные эффекты

- Тантум роза оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и антиэкссудативное действие
- Обладает антибактериальными свойствами.

Фармакокинетика

Тантум роза хорошо **проникает** через слизистые оболочки, особенно быстро проникает и накапливается в воспаленных тканях. **Выводится** в виде метаболитов почками и кишечником.

Показания

- Бактериальный вагиноз.
- Специфические вульвовагиниты (в составе комплексной терапии).
- Неспецифические вульвовагиниты и цервиковагиниты любой этиологии, включая вторично развившиеся на фоне химиотерапии и радиотерапии.
- Профилактика пре- и постоперационных осложнений в оперативной гинекологии.
- В качестве гигиенического средства в послеродовом периоде.

Способ применения и дозы

Применяют **интравагинально**.

Для одного спринцевания используют весь объем флакона (140 мл). Перед введением раствор необходимо немного подогреть на водяной бане. Процедуру следует проводить лежа, жидкость должна оставаться во влагалище несколько минут. Содержимое 1 пакетика с порошком перед применением растворяют в 500 мл воды.

При бактериальном вагинозе вагинальные орошения проводят 1—2 р/сут в течение 7—10 дней.

При неспецифических вульвовагинитах и цервиковагинитах любой этиологии (включая

вторично развившиеся на фоне химио- и радиотерапии), **при специфических вульвовагинитах** применяют 2 р/сут в течение 10 дней.

Для профилактики пре- и постоперационных осложнений в оперативной гинекологии и **в качестве гигиенического средства в послеродовом периоде** спринцевания проводят 1 р/сут в течение 3—5 дней.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к ЛС.
- Детский возраст до 12 лет.

Предостережения, контроль терапии

- При появлении аллергических реакций применение Тантум розы следует прекратить и назначить противоаллергическую терапию.
- Возможно применение Тантум розы при беременности и в период лактации по индивидуальным показаниям.

Побочные эффекты

- При использовании по показаниям и в рекомендуемых дозах побочные эффекты не наблюдаются.
- При продолжительном местном применении возможно возникновение аллергических реакций, сухости во рту, сонливости.

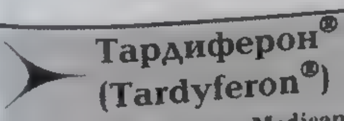
Передозировка

До настоящего времени о случаях передозировки Тантум розы не сообщалось.

Взаимодействие

Не установлено клинически значимого взаимодействия Тантум розы с другими ЛС.

Регистрационные удостоверения:
П № 014275/01-2002 от 02.08.2002 (р-р)
П № 014275/02-2002 от 02.08.2002 (пор.)



Тардиферон® (Tardyferon®)

Pierre Fabre Medicament Production (Франция)

Сульфат железа
Антианемические средства, препараты железа

Форма выпуска и состав

Табл. ретард, п.о.
1 табл. содержит:
активные вещества: железа сульфат 256,3 мг (соответствует 80 мг двухвалентного железа), мукопротеоза 80 мг, аскорбиновая кислота 30 мг;
вспомогательные вещества: картофельный крахмал, эудрагит С, тальк, дибутилфталат, повидон, магния стеарат, касторовое масло, магния трисиликат;
состав оболочки: тальк, эудрагит Е, двуокись титана, крахмал, воск, парафин, сахароза

Механизм действия

Восполняет дефицит железа в организме, который необходим для синтеза гемоглобина. Мукопротеоза — мукополисахарид, получаемый из слизистой оболочки кишечника, обеспечивает лучшую переносимость препарата и повышает биодоступность и постепенное высвобождение двухвалентного железа (Fe^{2+}) из препарата. Аскорбиновая кислота способствует улучшению всасывания железа.

После приема препарата **всасывание** железа происходит преимущественно в дистальном отделе тонкой кишки. Максимальная концентрация иона железа в плазме крови достигается через 7 ч после приема препарата и сохраняется повышенной в течение суток. В среднем абсорбируется 10—20% принимаемой дозы. Всасывание увеличивается при снижении запасов железа в организме.

Показания

Лечение и профилактика железодефицитных состояний, вызываемых:
- беременностью;
- лактацией;
- нарушением всасывания железа из ЖКТ;
- длительными кровотечениями;
- неполноценным и несбалансированным питанием.

Способ применения и дозы

Принимают **внутрь** после еды. Длительность терапии определяется индивидуально.

Взрослым — по 1—2 табл./сут. Беременным (II и III триместры беременности) и кормящим женщинам с профилактической целью рекомендуется принимать по 1 таблетке через день.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.
- Заболевания, сопровождающиеся накоплением железа в организме (апластическая и гемолитическая анемии, талассемии, гемосидероз, гемохроматоз).
- Нарушение усвоения железа (сидероахрестическая анемия, свинцовая анемия, пернициозная анемия (недостаточность витамина B_{12})).
- Детский возраст (до 6 лет).

Предостережения, контроль терапии

- Перед началом терапии препаратом железа необходимо произвести исследование уровня сывороточного железа, ферритина сыворотки (т.е. документировать дефицит железа).
- Терапия препаратом должна проводиться до нормализации картины крови (8—12 недель).

- При приеме препарата может быть темное окрашивание кала, ложноположительная бензидиновая проба.
- Следует учитывать, что употребление чая в больших количествах уменьшает всасывание ионов железа в ЖКТ.
- Специальных исследований по использованию препарата у детей не проводилось.

Побочные эффекты

- Боли в животе.
- Тошнота.
- Рвота.
- Диарея.
- Запор.
- Аллергические реакции.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, диарея. При подозрении на передозировку необходимо провести исследование содержания сывороточного железа и уровня ферритина сыворотки, сделать промывание желудка, назначить внутрь молоко и сырое яйцо для усиления связывания ионов железа в ЖКТ и их последующего выведения. В случае значительного превышения нормальных показателей ферритина сыворотки необходимо назначение хелатора железа (десферал).

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антацидные ЛС, антибиотики тетрациклинового ряда и пеницилламин	Всасывание железа ухудшается
Аскорбиновая кислота	Улучшение всасывания железа
Другие препараты железа	Нельзя назначать вместе с Тардифероном, в т.ч. для парентерального применения, во избежание передозировки

Регистрационное удостоверение:
П № 013865/01-2002 от 26.03.2002



Тержинан (Tergynan)

Laboratoires Bouchara-Recordati (Франция)

Тернидазол/неомицина сульфат/нистатин/преднизолон (Ternidasole/Neomycin sulfate/Nystatin/Prednisolone)
Противомикробные средства

Форма выпуска и состав

Табл. д/ваг. прим. 1,2 г

1 табл. содержит:
активные вещества: тернидазол 0,2 г, неомицина сульфат 0,1 г или 65 000 МЕ, нистатин 100 000 МЕ, преднизолон в форме метасульфобензоата натрия 0,003 г;
вспомогательные вещества: крахмал, лактоза, безводный коллоидный кремний, тальк, магния стеарат, натрия лаурилсульфат, поливидон-наполнитель, ароматическая отдушка

Механизм действия

Комбинированное средство для местного применения в гинекологии. Оказывает противомикробное, противовоспалительное, противопротозойное, противогрибковое действие; обеспечивает целостность слизистой оболочки влагалища и постоянство pH.

Тернидазол — противогрибковое средство из группы производных имидазола, снижает синтез эргостерола (составной части клеточной мембраны), изменяет структуру и свойства клеточной мембраны. Оказывает трихомонацидное действие, активен также в отношении анаэробных бактерий, в частности гарднерелл.

Неомицина сульфат — антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов. Действует бактерицидно в отношении грамположительных (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*) и грамотрицательных (*Escherichia coli*, *Shigella dysenteria* spp., *Shigella flexneri* spp., *Shigella boydii* spp., *Shigella sonnei* spp., *Proteus* spp.) микроорганизмов; в отношении *Streptococcus* spp. малоактивен.

Устойчивость микроорганизмов развивается медленно и в небольшой степени.

Нистатин — противогрибковый антибиотик из группы полиенов, высокоэффективен в отношении дрожжеподобных грибов рода Candida, изменяет проницаемость клеточных мембран и замедляет их рост.

Преднизолон — дегидрированный аналог гидрокортизона, оказывает выраженное противовоспалительное, противоаллергическое, противоэкссудативное действие. Состав наполнителя позволяет обеспечить постоянство pH.

Показания

- **Лечение вагинитов**, вызванных чувствительными к Тержинану микроорганизмами, в т.ч.:
  - — бактериального вагинита;
  - — трихомониаза влагалища;
  - — вагинита, вызванного грибами рода *Candida*.
  - — смешанного вагинита.
- **Профилактика вагинитов**, в т.ч.:
  - — перед гинекологическими операциями;
  - — перед родами и абортом;
  - — до и после установки внутриматочных средств;
  - — до и после диатермокоагуляции шейки матки;
  - — перед гистерографией.

Способ применения и дозы

Одну таблетку вводят глубоко во влагалище в положении лежа перед сном. Перед введением во влагалище таблетку следует намочить в воде в течение 20—30 сек. После введения необходимо полежать 10—15 мин.

Средняя продолжительность лечения — 10 дней; в случае подтвержденного микоза может быть увеличена до 20 дней.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к одному из компонентов Тержинана.

Предостережения, контроль терапии

- В случае лечения вагинитов, трихомониаза рекомендуется одновременное лечение половых партнеров.
- Не следует прекращать лечение во время менструации.
- Применение в периоды беременности и лактации возможно только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери превышает риск для плода или младенца.

Побочные эффекты

- Чувство жжения, зуд и раздражение во влагалище (особенно в начале лечения).
- В отдельных случаях возможны аллергические реакции.

Передозировка

В связи с низкой степенью абсорбции в системный кровоток передозировка маловероятна.

Взаимодействие

Не выявлено.

Регистрационное удостоверение:
П № 015129/01-2003 от 30.06.2003



Тотема (Tot'hema)

Лаборатория Иннотек Интернасиональ, произведено Иннотера Шузи (Франция)

Макро- и микроэлементы, стимуляторы гемопоэза, препараты железа

Форма выпуска и состав

Р-р д/пр. внутрь

Состав 1 мл (1 амп. = 10 мл):
железа глюконат, что соответствует элементарному железу 5 мг (в 1 амп. — 50 мг); марганца глюконат, что соответствует элементарному марганцу 133 мкг (в 1 амп. — 1,33 мг); меди глюконат, что соответствует элементарной меди 70 мкг (в 1 амп. — 0,7 мг)

Механизм действия

В качестве основных компонентов содержит глюконаты железа, марганца и меди.

Железо необходимо для синтеза гема, входящего в состав гемоглобина, миоглобина и других металлопротеинов организма, участвует в окислительно-восстановительных процессах.

Медь и марганец — важная составная часть ферментативных систем, участвующих в основных окислительно-восстановительных процессах в организме.

Показания

- Лечение железодефицитной анемии.
- Профилактика железодефицитных состояний у лиц из группы риска:
  - — беременных;
  - — детей и подростков;
  - — женщин репродуктивного возраста;
  - — пожилых людей.

Способ применения и дозы

Принимают **внутрь**, желательно натощак перед едой. Содержимое ампулы растворяют в воде или любом безалкогольном напитке

Режим приема и доза устанавливаются индивидуально.

Лечение: продолжительность курса терапии до восстановления запасов железа в организме, как правило, 3—6 месяцев. Взрослым — 100—200 мг/сут (20—40 мл). Детям старше 3 лет — из расчета 3—7 мг/кг массы тела в сутки в 2—4 приема.

Профилактическое применение: женщинам в период беременности — по 50 мг/сут (10 мл) в течение последних 6 месяцев беременности, начиная с 4-го месяца.

Противопоказания

- Анемии, не связанные с дефицитом железа.
- Перегрузка железом (гемохроматоз, гемосидероз).
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.
- Свинцовое отравление.
- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.
- Детский возраст младше 3 лет.

Предостережения, контроль терапии

- Избыточное употребление чая подавляет всасывание железа.
- Во избежание потемнения эмали зубов следует избегать длительного контакта раствора с зубами.
- Лицам, страдающим сахарным диабетом, необходимо учитывать, что в 10 мл препарата содержится 3 г сахарозы.

- Контроль эффективности лечения следует проводить не ранее чем через 3 месяца после его начала.

Побочные эффекты

- Окрашивание кала в черный цвет.
- Желудочно-кишечные расстройства (изжога, тошнота, рвота, диарея, запор, боли в области эпигастрия).
- Потемнение эмали зубов.

Передозировка

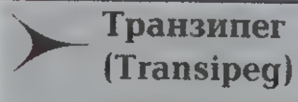
Симптомы: тошнота, рвота, диарея, боли в эпигастрии. Описаны случаи некроза ЖКТ и шоковые состояния.

Лечение: промывание желудка 1% раствором питьевой соды. При концентрации железа в сыворотке крови более 5 мг/мл вводят дефероксамин. При шоке — противошоковая терапия.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Ципрофлоксацин, тетрациклин, бисфосфонаты	Снижение всасывания данных ЛС из ЖКТ
Соли, окиси и гидроокиси магния, алюминия и кальция	Нарушение всасывания солей железа. Допустим прием Тотема не ранее чем через 2 ч после применения данных средств
Препараты железа	Недопустимое сочетание при любых способах введения

Регистрационное удостоверение:
П № 015590/01 от 21.04.2004



Транзипег (Transipeg)

Байер Хелс Кэр (Швейцария)

Макрогол (Macrogol)
Слабительные средства

Форма выпуска и состав

Пор. д/приг. р-ра д/пр. внутрь
Состав:
активное вещество: 1 пакетик 3,45 г содержит макрогол 3350 2,95 г, 1 пакетик 6,9 г содержит макрогол 3350 5,9 г;
вспомогательные вещества: натрия сульфат безводный, натрия хлорид, калия хлорид, натрия гидрокарбонат, аспартам, ароматическая добавка (яблочная или лимонная)

Механизм действия

Содержит макрогол 3350, который не переваривается и не всасывается в ЖКТ. Макрогол 3350 обладает способностью удерживать воду, которая разжижает каловые массы и облегчает их эвакуацию, оказывая косвенное воздействие на перистальтику, при этом не вызывая раздражающего эффекта.

Начало действия наступает через 24—48 ч после приема.

Показания

- Симптоматическое лечение запоров.

Способ применения и дозы

Взрослые: 1—2 пакетика в сутки за один прием (предпочтительно утром). Содержимое пакетика предварительно растворить: для 5,9 г в 100 мл воды (1/2 стакана). Максимальная суточная доза — 11, 8 г (2 пакетика по 5,9 г).

Дети: от 1 до 6 лет — 1—2 пакетика в сутки (предпочтительно утром). Содержимое пакетика предварительно растворить: для 2,95 г в 50 мл воды. Максимальная суточная доза — 5,9 г (2 пакетика по 2,95 г). От 6 до 12 лет: 1—3 пакетика в сутки (предпочтительно утром). Содержимое пакетика предварительно растворить: для 2,95 г в 50 мл воды. Максимальная суточная доза — 8, 85 г (3 пакетика по 2,95 г).

Противопоказания

- Тяжелые заболевания тонкого кишечника и толстой кишки (непроходимость, прободение стенки кишечника, выраженное растяжение толстой кишки, тяжелые воспалительные заболевания кишечника).
- Боли в животе неясного генеза.
- Дегидратация.
- Хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации.
- Эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки толстого кишечника (язвенный колит, болезнь Крона).
- Фенилкетонурия (содержит аспартам).
- Повышенная чувствительность к компонентам Транзипега.

Предостережения, контроль терапии

- Не содержит калорий, не содержит сахара и может приниматься пациентами с сахарным диабетом, не подвергается ферментативной обработке.
- При возникновении запора, который не может быть объяснен малоподвижным образом жизни или который сопровождается болями, лихорадкой или другими желудочно-кишечными симптомами, следует установить его причины.
- Содержит натрий. В случае соблюдения бессолевой диеты с ограниченным ее потреблением следует учитывать содержание натрия (в паке-

тике 3,45 г содержится 145 мг натрия; в пакетике 6,9 г содержится 290 мг натрия).
- Содержит калий, который следует учитывать при определении суточного потребления (в пакетике 3,45 г содержится 20 мг калия; в пакетике 6,9 г содержится 40 мг калия).
- Содержит аспартам, который является источником фенилаланина.
- Не оказывает влияния на способность управления автомобилем или работы с механизмами.
- Учитывая отсутствие тератогенного действия и абсорбции в кишечнике, во время беременности и в период грудного вскармливания применение Транзипега возможно по назначению врача.

Побочные эффекты
- При соблюдении рекомендованных доз Транзипег хорошо переносится.

Аллергические реакции (редко):
- сыпь;
- кожный зуд;
- отек кожи и/или подкожной клетчатки.

Со стороны пищеварительной системы:
- боли в животе;
- тошнота;
- рвота;
- метеоризм;
- диарея.

Передозировка
Симптомы: диарея, исчезающая в течение 24—48 ч после прекращения приема Транзипега. Впоследствии лечение можно продолжать более низкими дозами.

Взаимодействие
Учитывая способность Транзипега замедлять абсорбцию одновременно назначаемых ЛС, его следует принимать через 2 ч после приема других средств.

Регистрационное удостоверение:
П № 015894/01 от 13.08.2004

Триквилар (Triquilar)
Шеринг АГ (Германия)

Этинилэстрадиол/левоноргестрел
(Ethinylestradiol/Levonorgestrel)
Контрацептивные средства
(эстроген + прогестоген)

Форма выпуска
Драже

Основные эффекты
- Низкодозированное трехфазное пероральное комбинированное эстроген-гестагенное средство. Вызывает:
  — подавление овуляции;
  — увеличение вязкости шеечной слизи (препятствует подвижности сперматозоидов);
  — неготовность эндометрия к имплантации яйцеклетки.
- Способствует регулярности, безболезненности, снижению интенсивности менструаций.

Показания
- Контрацепция.

Способ применения и дозы
Ежедневно **внутрь** в одно и то же время по 1 драже в течение 21 дня строго в указанной последовательности. Прием возобновляют через 7 дней, даже если продолжается кровотечение отмены (обычно происходит в перерыв).

Начинают с 1-го дня менструации, но при замене на Триквилар других гормональных контрацептивов не следует делать перерыва в приеме средств. После аборта в I триместре беременности прием начинают немедленно, во II — на 21—28-й дни, как и после родов.

Противопоказания
- Тромбозы, состояния, предшествующие тромбозам (в т.ч. в анамнезе).
- Стенокардия, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения, неконтролируемая артериальная гипертензия.
- Мигрень с очаговыми неврологическими симптомами (в т.ч. в анамнезе).
- Сахарный диабет с сосудистыми осложнениями.
- Панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией (в т.ч. в анамнезе).
- Печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей).
- Опухоли печени (в т.ч. в анамнезе).
- Гормонозависимые злокачественные новообразования или подозрение на них.
- Вагинальное кровотечение неясного генеза.
- Беременность, подозрение на нее.
- Кормление грудью.
- Гиперчувствительность к компоненетам Триквилара.
- Длительная иммобилизация, серьезные хирургические вмешательства, операции на ногах, обширные травмы.

Предостережения, контроль терапии
С осторожностью назначать при:
- выраженных нарушениях жирового обмена;
- тромбофлебитах поверхностных вен;
- отосклерозе с ухудшением слуха;
- идиопатической желтухе или зуде при предшествующей беременности;

- врожденной гипербилирубинемии;
- сахарном диабете;
- системной красной волчанке;
- гемолитическом уремическом синдроме;
- болезни Крона;
- серповидно-клеточной анемии;
- артериальной гипертензии.

Побочные эффекты

Со стороны половой системы:
- болезненность, увеличение молочных желез, выделения из них;
- мажущие кровянистые выделения;
- прорывные маточные кровотечения;
- изменение либидо.

Со стороны нервной системы:
- головная боль;
- мигрень.

Со стороны органа зрения:
- непереносимость контактных линз;
- нарушение зрения.

Со стороны пищеварительной системы:
- тошнота;
- рвота;
- боли в животе;
- холестатическая желтуха.

Со стороны кожи и ее производных:
- кожные реакции;
- генерализованный зуд.

Другие эффекты:
- задержка жидкости;
- изменение массы тела;
- аллергические реакции.

Редко:
- повышенная утомляемость;
- диарея;
- тромбоз;
- тромбоэмболия;
- хлоазма.

Передозировка

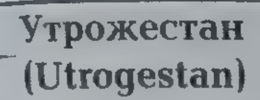
Симптомы: тошнота, рвота, мажущие кровянистые выделения или метроррагия.
Лечение: симптоматическое.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Сульфаниламиды, пиразолоны	Повышение метаболизма Триквилара
Индукторы ферментов печени	Повышение клиренса Триквилара, возможны прорывные кровотечения и/или снижение надежности контрацепции
Ампициллины и тетрациклины	Снижение надежности контрацепции
Циклоспорин и другие средства с аналогичным метаболизмом	Триквилар изменяет их содержание в плазме и тканях
Гипогликемические средства и непрямые антикоагулянты	Коррекция доз этих средств

Регистрационное удостоверение:
П № 01564/01 от 03.06.2004

У



Утрожестан (Utrogestan)

Laboratoires Besins International 5 (Франция)

Прогестерон (Progesteron)
Гестагены

Форма выпуска и состав

Капс. 100, 200 мг
1 капс. содержит:
активное вещество: прогестерон натуральный микронизированный 100 мг;
вспомогательные вещества: масло арахиса, лецитин соевый, желатин, глицерин, титана диоксид

Механизм действия

Гестаген, гормон желтого тела. Связываясь с рецепторами на поверхности клеток органов-мишеней, проникает в ядро, где, активируя ДНК, стимулирует синтез РНК. Способствует переходу слизистой оболочки матки из фазы пролиферации, вызываемой фолликулярным гормоном, в секреторную фазу, а после оплодотворения — в состояние, необходимое для развития оплодотворенной яйцеклетки. Уменьшает возбудимость и сократимость мускулатуры матки и маточных труб, стимулирует развитие концевых элементов молочной железы.

Стимулируя протеинлипазу, увеличивает запасы жира, повышает утилизацию глюкозы, увеличивая концентрацию базального и стимулированного инсулина, способствует накоплению в печени гликогена, повышает выработку гонадотропных гормонов гипофиза; уменьшает азотемию, увеличивает выведение азота с мочой. Активирует рост секреторного отдела ацинусов молочных желез и индуцирует лактацию. Способствует образованию нормального эндометрия.

Фармакокинетика

При приеме внутрь микронизированный прогестерон абсорбируется из ЖКТ. Уровень прогестерона в плазме крови постепенно повышается в течение первого часа, C_{max} отмечается через 1—3 ч после приема.

Концентрация прогестерона в плазме крови увеличивается от 0,13 нг/мл до 4,25 нг/мл через 1 ч, до 11,75 нг/мл через 2 ч и составляет 8,37 нг/мл через 3 ч, 2 нг/мл через 6 ч и 1,64 нг/мл через 8 ч.

Основными метаболитами, которые определяются в плазме крови, являются 20-альфа-гидрокси-дельта-4-альфа-прегнанолон и 5-альфа-дигидропрогестерон.

Выводится с мочой в виде метаболитов, 95% из них составляют глюкуронконъюгированные метаболиты, в основном 3-альфа, 5-бета-прегнандиол (прегнандион).

Указанные метаболиты, которые определяются в плазме крови и моче, аналогичны веществам, образующимся при физиологической секреции желтого тела.

При вагинальном введении абсорбция происходит быстро, высокий уровень прогестерона в плазме крови наблюдается через 1 ч после введения. При введении препарата по 100 мг 2 р/сут средняя концентрация сохраняется на уровне 9,7 нг/мл в течение 24 ч.

При введении в дозах более 200 мг/сут концентрация прогестерона в плазме крови соответствует I триместру беременности.

Метаболизируется с образованием преимущественно 3-альфа, 5-бета-прегнандиола. Уровень 5-бета-прегнандиола в плазме не увеличивается.

Выводится с мочой в виде метаболитов, основную часть составляет 3-альфа, 5-бета-прегнандиол (прегнандион). Это подтверждается постоянным повышением его концентрации C_{max} 142 нг/мл через 6 ч).

Показания

- Прогестерон-дефицитные состояния.

Пероральный путь введения:

- бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности;
- предменструальный синдром;
- нарушение менструального цикла вследствие нарушения овуляции или ановуляции;
- фиброзно-кистозная мастопатия;
- пременопауза;
- заместительная гормонотерапия менопаузы (в сочетании с эстрогенными ЛС).

Вагинальный путь введения:

- заместительная гормонотерапия в случае дефицита прогестерона при нефункционирующих (отсутствующих) яичниках (донорство яйцеклеток);

- поддержка лютеиновой фазы во время подготовки к экстракорпоральному оплодотворению;
- поддержка лютеиновой фазы в спонтанном или индуцированном менструальном цикле;
- преждевременная менопауза;
- заместительная гормонотерапия (в сочетании с эстрогенными ЛС);
- бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности;
- профилактика и лечение привычного и угрожающего аборта вследствие прогестиновой недостаточности;
- профилактика миомы матки, эндометриоза.

Способ применения и дозы

Продолжительность лечения определяется характером и особенностями заболевания.

Пероральный путь введения

Препараты принимают внутрь, запивая водой. В большинстве случаев при недостаточности прогестерона суточная доза Утрожестана составляет 200—300 мг, разделенные на 2 приема (утром и вечером).

При недостаточности лютеиновой фазы (предменструальный синдром, фиброзно-кистозная мастопатия, дисменорея, пременопауза) суточная доза составляет 200 или 400 мг, принимаемые в течение 10 дней (обычно с 17-го по 26-й день цикла).

При заместительной гормонотерапии в менопаузе на фоне приема эстрогенов Утрожестан применяется по 200 мг/сут в течение 10—12 дней.

Вагинальный путь введения

При полном отсутствии прогестерона у женщин с нефункционирующими (отсутствующими) яичниками (донорство яйцеклеток) на фоне эстрогенной терапии по 200 мг/сут на 13-й и 14-й дни цикла, затем по 100 мг 2 р/сут с 15-го по 25-й день цикла, с 26-го дня и в случае определения беременности доза возрастает на 100 мг/сут каждую неделю, достигая максимума 800 мг/сут, разделенных на 3 приема. Такая дозировка может применяться на протяжении 60 дней.

Для поддержки лютеиновой фазы во время проведения цикла экстракорпорального оплодотворения рекомендуется принимать от 400 до 800 мг/сут начиная со дня инъекции хорионического гонадотропина в течение всего срока беременности.

Для поддержки лютеиновой фазы в спонтанном или индуцированном менструальном цикле, при бесплодии, связанном с нарушением функции желтого тела, рекомендуется принимать 200—300 мг/сут начиная с 17-го дня цикла на протяжении 10 дней, в случае задержки менструации и диагностики беременности лечение должно быть продолжено.

В случаях угрозы аборта или в целях профилактики привычных абортов, возникающих на фоне недостаточности прогестерона, принимать по 200—400 мг/сут в 2 приема в I и II триместрах беременности.

Капсулы вводят глубоко во влагалище.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, склонность к тромбозам, острые формы флебита или тромбоэмболических заболеваний; кровотечения из половых путей неясного генеза; аборт неполный, порфирия.
- Установленные или подозреваемые злокачественные новообразования молочных желез и половых органов.
- Пероральный путь введения — при выраженных нарушениях функций печени.

Предостережения, контроль терапии

- Препарат нельзя применять с целью контрацепции.
- При пероральном приеме необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

С осторожностью применять:

- при заболеваниях сердечно-сосудистой системы;
- при артериальной гипертензии;
- при хронической почечной недостаточности;
- при сахарном диабете;
- при бронхиальной астме;
- при эпилепсии;
- при мигрени;
- при депрессии;
- при гиперлипопротеинемии;
- при беременности в III триместре;
- в период лактации.

Побочные эффекты

- Аллергические реакции.
- При приеме внутрь: сонливость, преходящее головокружение (через 1—3 ч после приема препарата), крайне редко — межменструальное кровотечение.

Передозировка

Побочные эффекты, перечисленные выше, свидетельствуют чаще всего о передозировке. Они спонтанно исчезают при уменьшении дозы препарата

Взаимодействие

Усиливает действие диуретиков, гипотензивных ЛС, иммунодепрессантов, антикоагулянтов.

Уменьшает лактогенный эффект окситоцина.

Регистрационное удостоверение:
№ ЛС-000186 от 22.04.2005





Фарматекс (Pharmatex)

Лаборатория Иннотек Интернасиональ, произведено Иннотера Шузи (Франция)

Бензалкония хлорид (Benzalkonium chloride)
Негормональные контрацептивные средства для местного применения, антисептики

Форма выпуска

Супп. ваг.
Табл. ваг.
Крем ваг.
Тамп. ваг.
Капс. ваг.

Механизм действия

Действующее вещество Фарматекса — бензалкония хлорид является катионовым сурфактантом, обладает одновременно спермицидными и антисептическими свойствами. Бензалкония хлорид повреждает мембраны сперматозоидов, разрушает жгутики и вызывает разрыв головки. Кроме того, нарушает электролитный баланс водной фазы цервикальной слизи, что ингибирует подвижность сперматозоидов.

В экспериментальных условиях выявлена способность Фарматекса вызывать гибель многих микроорганизмов, в т.ч. возбудителей, вызывающих заболевания, передаваемые половым путем.

Основные эффекты

- Фарматекс повреждает сперматозоиды и некоторые патогенные микроорганизмы. Обездвиживание и разрушение сперматозоидов обусловливают невозможность оплодотворения ими яйцеклетки.
- Применение Фарматекса значительно уменьшает риск возникновения беременности, однако не устраняет его полностью. В случае правильного применения Фарматекса при строгом соблюдении инструкции клиническая эффективность, определяемая корректированным индексом Перля, составляет менее 1, т.е. показывает достаточную надежность контрацепции.
- *In vitro* Фарматекс наиболее активен в отношении гонококка, хламидий, вируса герпеса тип 2, вируса иммунодефицита человека, влагалищной трихомонады, золотистого стафилококка. Фарматекс не оказывает действия на микоплазмы и слабо действует на *Gardnerella vaginalis, Candida albicans, Haemophilus ducrey* и *Treponema pallidum*.
- Исследования *in vivo* подтвердили полученные *in vitro* данные и показали, что компоненты Фарматекса обладают определенной активностью в предупреждении некоторых заболеваний, передающихся половым путем, однако строгих доказательств этому пока не имеется.
- Следует особо подчеркнуть, что Фарматекс не влияет на сапрофитную влагалищную микрофлору, в т.ч. на палочку Додерляйна

Фармакокинетика

Бензалкония хлорид не проникает через слизистую оболочку влагалища, следовательно, не обладает системным действием. Фарматекс **абсорбируется** лишь на поверхности стенок влагалища и затем **выводится** вместе с нормальными физиологическими выделениями или устраняется простым промыванием водой.

Показания

Фарматекс в любой лекарственной форме может быть использован в качестве местного контрацептива женщинами репродуктивного возраста, не имеющими к этому противопоказаний, а также в следующих случаях:

- при противопоказаниях к применению пероральных контрацептивов или внутриматочной спирали;
- в период после родов и во время кормления грудью;
- после прерывания беременности;
- в период, предшествующий менопаузе;
- при необходимости эпизодического предохранения от беременности;
- при постоянном использовании пероральных контрацептивов в случае пропуска или опоздания в приеме очередной дозы;
- в качестве дополнительного средства местной контрацепции при использовании вагинальной диафрагмы или внутриматочной спирали (особенно, если в это же время принимаются некоторые ЛС, такие как НПВС).

Способ применения и дозы

Фарматекс используют для интравагинального введения. Так как он выпускается в различных лекарственных формах, наиболее удобный вариант можно подобрать индивидуально. Дей-

ствие тампона и крема начинается немедленно, Фарматекс в суппозиториях, капсулах и таблетках начинает действовать после полного растворения соответствующей лекарственной формы и высвобождения бензалкония хлорида. Спермицидная активность тампона сохраняется в течение суток после введения, крема — 10 ч, а других лекарственных форм — 3—4 ч.

Защитный эффект тампона рассчитан на несколько половых сношений в течение 24 ч после введения. Действие Фарматекса в других лекарственных формах рассчитано только на 1 половой акт, который происходит в течение времени, пока Фарматекс сохраняет активность. Следует обязательно вводить новый суппозиторий, таблетку, капсулу или порцию крема соответственно перед каждым повторным половым актом. Кратность использования ограничена индивидуальной переносимостью к действующему веществу Фарматекса и частотой половых актов.

Фарматекс в суппозиториях, таблетках, капсулах или креме совместим с влагалищной диафрагмой или внутриматочной спиралью; тампоны Фарматекса — с внутриматочной спиралью.

Суппозитории вагинальные имеют удобную для введения форму цилиндра с конусообразным концом.

В положении лежа суппозиторий вводят глубоко во влагалище не позднее чем за 5 мин до полового акта. Разовая доза — 1 суппозиторий. Он сохраняет контрацептивную активность в течение 4 ч после введения, перед каждым повторным половым актом для надежности защиты необходимо вводить новый суппозиторий.

Таблетки вагинальные имеют отверстие, что облегчает их использование.

В положении лежа ее вводят глубоко во влагалище не позднее чем за 10 мин до полового акта. Разовая доза — 1 таблетка. Она сохраняет контрацептивную активность в течение 3 ч после введения, перед каждым повторным половым актом для надежности защиты необходимо вводить новую таблетку.

Крем вагинальный, для удобства использования к тюбику с кремом прилагается дозирующий аппликатор.

Перед введением на конец тюбика устанавливают дозатор, который наполняют полностью (до кольцевидной метки или до упора поршня) так, чтобы не образовывались воздушные пузырьки, потом дозатор отсоединяют. С его помощью крем до полового акта вводят глубоко во влагалище, медленно нажимая на поршень, затем дозирующее устройство извлекают. Введение легче производить лежа. Контрацептивное действие крема развивается немедленно, активность одной порции крема сохраняется в течение 10 ч после введения. Перед каждым повторным половым актом для надежности защиты необходимо вводить новую порцию крема.

Тампоны вагинальные пропитаны кремом, имеют форму цилиндра, удобную для введения.

Перед введением тампон извлекают из защитной упаковки и, раздвинув губы вульвы одной рукой, другой вставляют его во влагалище. Затем, надавливая средним пальцем в центр плоской поверхности тампона, продвигают его в глубину влагалища до шейки матки.

Защитный эффект наступает немедленно и продолжается 24 ч. В течение этого периода нет необходимости менять тампон, даже если одно за другим следуют несколько половых сношений. Удалить тампон можно через 2 ч после последнего полового сношения. В любом случае тампон следует извлечь через 24 ч после введения во влагалище. В случае если с удалением тампона возникают сложности, необходимо присесть на корточки, что уменьшает глубину влагалища, и вытащить тампон, зажав его между указательным и средним пальцами.

Капсулы вагинальные. Мягкие капсулы имеют удобную для введения овальную форму.

В положении лежа капсулу вводят глубоко во влагалище не позднее чем за 10 мин до полового акта. Разовая доза — 1 капсула. Она сохраняет контрацептивную активность в течение 4 ч после введения, перед каждым повторным половым актом для надежности защиты необходимо вводить новую капсулу.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам Фарматекса.
- Некоторые заболевания:
  - — кольпит;
  - — изъязвление и раздражение слизистой оболочки влагалища и матки.
- Невозможность правильного применения Фарматекса:
  - — у лиц с нарушениями психики;
  - — лицами, не допускающими любые вмешательства на половых органах, что препятствует использованию контрацептива;
  - — любым, кто не способен понять или согласиться с этим видом контрацепции.

Предостережения, контроль терапии

- Эффективность контрацепции зависит исключительно от тщательного соблюдения правил применения Фарматекса.
- Запрещается использование мыла для туалета половых органов за 2 ч до введения любой лекарственной формы Фарматекса и в течение 2 ч после полового акта, т.к. мыло, даже в остаточных количествах, разрушает бензалкония хлорид.
- Сразу после полового акта можно проводить только наружный туалет половых органов, используя чистую воду или специальное, не содержащее мыла пенящее средство Фарматекс.
- Влагалищное орошение не следует проводить в течение 2 ч после полового акта.
- Нельзя принимать ванны, купаться в водоемах с Фарматексом, введенным во влагалище, из-за

опасности снижения его контрацептивного действия.

- Необходимо прервать использование Фарматекса при возникновении или обострении заболеваний влагалища.
- При необходимости назначения какого-либо другого ЛС вагинально необходимо до конца курса лечения прекратить контрацепцию с помощью Фарматекса.
- Не обнаружено какого-либо вредного воздействия Фарматекса на течение беременности, не было выявлено тератогенного действия. Показано, что хлористый бензалконий не проникает в кровь и молоко, что позволяет использовать Фарматекс во время грудного вскармливания.

Побочные эффекты

- Возможны **аллергические реакции**: жжение, зуд, контактный дерматит.

Передозировка

Случаи передозировки не описаны.

Взаимодействие

Любое ЛС, введенное во влагалище, может инактивировать спермицидное действие Фарматекса.

При применении Фарматекса следует учитывать, что бензалкония хлорид разрушается мылом.

Регистрационное удостоверение:
П № 011489/01 от 04.06.2004

Фемоден (Femoden)

Шеринг АГ (Германия)

Этинилэстрадиол/гестоден
(Ethinylestradiol/Gestodene)
Контрацептивные средства
(эстроген + прогестоген)

Форма выпуска

Драже

Основные эффекты

Низкодозированное монофазное пероральное комбинированное эстроген-гестагенное средство:

- подавляет овуляцию на гипоталамо-гипофизарном уровне;
- увеличивает вязкость шеечной слизи, что затрудняет проникновение сперматозоидов в полость матки;
- препятствует подготовке эндометрия к имплантации яйцеклетки;
- способствует регулярности, безболезненности, снижению интенсивности менструаций

Показания

- Контрацепция.

Способ применения и дозы

Ежедневно **внутрь** 1 драже в одно и то же время в течение 21 дня. Если опоздание в приеме менее 12 ч, контрацептивная защита не снижается. Прием возобновляют через 7 дней, даже если продолжается кровотечение отмены (обычно развивается в перерыв).

Начинают с 1-го дня менструации, при замене других гормональных контрацептивов Фемоденом не делают перерыва в приеме. После аборта в I триместре беременности прием начинают немедленно, во II и после родов — на 21—28-й день.

Противопоказания

- Тромбозы, состояния, предшествующие тромбозам (в т.ч. в анамнезе).
- Стенокардия, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения, неконтролируемая артериальная гипертензия.
- Мигрень с очаговыми неврологическими симптомами (в т.ч. в анамнезе).
- Сахарный диабет с сосудистыми осложнениями.
- Панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией (в т.ч. в анамнезе).
- Печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей).
- Опухоли печени (в т.ч. в анамнезе).
- Гормонозависимые злокачественные новообразования или подозрение на них.
- Вагинальное кровотечение неясного генеза.
- Беременность, подозрение на нее.
- Крмление грудью.
- Гиперчувствительность к компонентам Фемодена.
- Длительная иммобилизация, серьезные хирургические вмешательства, операции на ногах, обширные травмы.

Предостережения, контроль терапии

С осторожностью назначать при:

- выраженных нарушениях жирового обмена;
- тромбофлебите поверхностных вен;
- отосклерозе с ухудшением слуха;
- мигрени;
- идиопатической желтухе или зуде при предшествующей беременности;
- врожденной гипербилирубинемии;
- сахарном диабете;
- системной красной волчанке;
- гемолитическом уремическом синдроме;
- болезни Крона;
- серповидно-клеточной анемии;
- артериальной гипертензии.

Побочные эффекты

Со стороны половой системы:

- болезненность, увеличение молочных желез, выделения из них;
- мажущие кровянистые выделения;
- прорывные маточные кровотечения;
- изменение либидо.

Со стороны нервной системы:
- головная боль;
- мигрень.

Со стороны органа зрения:
- непереносимость контактных линз;
- нарушение зрения.

Со стороны пищеварительной системы:
- тошнота рвота;
- боли в животе;
- холестатическая желтуха.

Со стороны кожи и ее производных:
- кожные реакции;
- генерализованный зуд.

Другие эффекты:
- задержка жидкости;
- изменение массы тела;
- аллергические реакции.

Редко:
- повышенная утомляемость;
- диарея;
- тромбоз;
- тромбоэмболия;
- хлоазма.

Передозировка

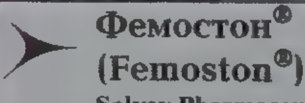
Симптомы: тошнота, рвота, мажущие кровянистые выделения или метроррагия.

Лечение: симптоматическое.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Сульфаниламиды, пиразолоны	Повышение метаболизма Фемодена
Индукторы ферментов печени	Возможны прорывные кровотечения и/или снижение надежности контрацепции
Ампициллины и тетрациклины	Снижение надежности контрацепции
Циклоспорин и средства с аналогичным метаболизмом	Феможен изменяет их содержание в плазме и тканях
Гипогликемические средства и непрямые антикоагулянты	Коррекция доз этих средств

Регистрационное удостоверение:
П № 011455/01-1999 от 29.10.2004



Фемостон® (Femoston®)

Solvay Pharmaceuticals (Нидерланды)

Эстрадиол/дидрогестерон
(Estradiol/Dydrogesterone)
Противоклимактерические средства

Форма выпуска и состав

Табл., п.о.

Фемостон 1-10:

1 табл., п.о., белого цвета, содержит:
активное вещество: эстрадиол 1 мг;
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, гипромеллоза, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат;
1 табл., п.о., серого цвета, содержит:
активные вещества: эстрадиол 1 мг, дидрогестерон 10 мг;
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, гипромеллоза, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат

Фемостон 2-10:

1 табл., п.о., розового цвета, содержит:
активное вещество: эстрадиол 2 мг;
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, гипромеллоза, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат;
1 табл., п.о., светло-желтого цвета, содержит:
активные вещества: эстрадиол 2 мг, дидрогестерон 10 мг;
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, гипромеллоза, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат

Фемостон 1/5:

1 табл., п.о., содержит:
активные вещества: эстрадиол 1 мг, дидрогестерон 5 мг;
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, гипромеллоза, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат

Основные эффекты

Средства для низкодозированной и традиционной заместительной гормональной терапии:
- восполняют дефицит эстрогенов в период пери- и постменопаузы;
- устраняют различные климактерические симптомы;
- препятствуют гиперплазии эндометрия;
- снижают уровень общего холестерина.

Показания

- Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) при естественной менопаузе или после хирургического вмешательства.
- Профилактика постменопаузального остеопороза и урогенитальных расстройств.
- Фемостон 1-10 и Фемостон 2-10 — препараты циклического режима ЗГТ для применения в перименопаузе.
- Фемостон 1-5 — монофазный низкодозированный препарат ЗГТ для применения в постменопаузе.

Способ применения и дозы

Независимо от формы выпуска Фемостона ежедневно по 1 таблетке в одно и то же время в непрерывном режиме.

При регулярном менструальном цикле принимать Фемостон 1-10 или Фемостон 2-10 в первый день менструации.

При нерегулярном менструальном цикле решение о первом дне приема Фемостона 1-10 или Фемостона 2-10 принимается по индивидуальным показаниям. Обычно лечение следует начинать после 10—14 дней приема гестагенов.

Если в последние 12 месяцев менструации отсутствовали, начало приема Фемостона 1/5 в любой удобный день.

Противопоказания

- Беременность, период лактации.
- Эстрогенозависимые злокачественные новообразования, подозрение на них.
- Вагинальные кровотечения неясного генеза.
- Тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочных сосудов.
- Острые заболевания печени до нормализации функциональных показателей.
- Гиперчувствительность к компонентам Фемостона.

С осторожностью назначать при:
- доброкачественной опухоли печени;
- холелитиазе;
- мигрени, эпилепсии;
- системной красной волчанке;
- почечной недостаточности;
- отосклерозе.

Побочные эффекты

- В первые месяцы лечения комбинированным Фемостоном может наблюдаться нагрубание молочных желез.
- Редко отмечаются тошнота, головная боль. Эти симптомы носят транзиторный характер.
- При применении Фемостона 1-10 и Фемостона 2-10 возможна менстуальноподобная реакция.

Регистрационные удостоверения:
П № 011361/01 от 28.12.2004 Фемостон (табл., п.о.)
П № 014320/01-2002 от 26.08.2002 Фемостон 1/5 (табл., п.о.)

Ферро-Фольгамма® (Ferro-Folgamma®)

Worwag Pharma GmbH & Co. KG (Германия)

Витамины и витаминоподобные средства, макро- и микроэлементы, стимуляторы гемопоэза

Форма выпуска и состав

Капс.
1 капс. содержит:
активные вещества: железа (II) сульфат безводный 100 мг (соответствует 37 мг железа), фолиевая кислота 5 мг, цианокобаламин 10 мкг, аскорбиновая кислота 100 мг;
вспомогательные вещества: твердый жир, рапсовое масло, соевый лецитин желатин, раствор сорбита 70%, желатин, красный оксид железа, черный оксид железа, этинил ванилин

Фармакодинамика

Ферро-Фольгамма — комплексное антианемическое средство, содержащее двухвалентное железо в виде простой соли сульфата железа, витамины B_{12}, фолиевую и аскорбиновую кислоты, предназначенное для лечения железодефицитных состояний. Железо является важной составной частью организма человека. Оно входит в состав гемоглобина, миоглобина и различных других ферментов. Аскорбиновая кислота улучшает всасывание железа в кишечнике. Витамин B_{12} и фолиевая кислота участвуют в образовании и созревании эритроцитов.

Активные компоненты Ферро-Фольгамма находятся в специальной нейтральной оболочке, которая обеспечивает их всасывание, главным образом, в верхнем отделе тонкой кишки. Отсутствие местного раздражающего действия на слизистую оболочку желудка способствует хорошей переносимости Ферро-Фольгаммы со стороны ЖКТ.

Показания

- Сочетанные железо-фолиево-B_{12}-дефицитные анемии, вызванные хроническими кровопотерями (желудочное, кишечное кровотечение, кровотечение из мочевого пузыря, геморроидальных узлов, мено-метроррагии), а также хроническим алкоголизмом, инфекциями, приемом противосудорожных и пероральных контрацептивных ЛС.
- Анемия во время беременности и кормления грудью.
- Профилактика дефицита железа и фолиевой кислоты во II и III триместрах беременности, в послеродовом периоде, во время кормления грудью.

Способ применения и дозы

Внутрь, после еды.

Анемия: легкая форма — по 1 капс. 3 р/день в течение 3—4 недель, при среднетяжелом течении — по 1 капс. 3 р/день в течение 8—12 недель, при тяжелой форме — по 2 капс. 3 р/день в течение 16 и более недель.

Во время беременности для профилактики недостатка фолиевой кислоты и железа: по 1 капс. 3 р/день во II и III триместрах беременности, в послеродовом периоде во время кормления грудью.

Противопоказания

- Анемии, не связанные с дефицитом железа (например, гемолитические анемии или изолированная мегалобластная анемия, вызванная недостатком витамина B_{12}).
- Избыточное содержание железа в организме (например, гемосидероз).

- Расстройство механизмов утилизации железа (например, свинцовая анемия, сидероахрестическая анемия).

Предостережения, контроль терапии

- Темная окраска стула обусловлена выведением невсосавшегося железа и не имеет клинического значения.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- изредка возможны расстройства;
- боль в эпигастрии;
- диарея;
- запор.

В отдельных случаях наблюдаются:

- аллергические реакции;
- нарушение сна;
- возбуждение;
- депрессия.

Передозировка

Симптомы: эпигастральные боли, тошнота, рвота, расстройства стула, сонливость, бледность, развитие шокового состояния вплоть до комы.

Лечение: промывание желудка, назначение дефероксамина и адекватная поддерживающая терапия.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Органические кислоты, соли кальция, фосфаты, фитин, холестирамин, а также антацидные препараты, содержащие алюминий, магний, кальций	Нарушают всасывание железа
Препараты, содержащие ферменты поджелудочной железы	Могут уменьшать всасывание железа
Одновременное применение фенобарбитала, карбамазепина, вальпроата, сульфасалазина, гормональных контрацептивов, антагонистов фолиевой кислоты, триметоприма, пириметамина и триамтерена	Снижает биоусвояемость фолиевой кислоты
Соли железа	Нарушают всасывание в ЖКТ антибиотиков группы тетрациклина

Регистрационное удостоверение:
№ 012666/01-2001 от 09.02.2001



Флемоксин Солютаб® (Flemoxin Solutab®)

Yamanouchi Europe B.V. (Нидерланды)

Амоксициллин (Amoxicillin)
Пенициллины

Форма выпуска

Табл. 125, 250 и 500 мг, № 20

Механизм действия

Антибиотик широкого спектра действия группы полусинтетических пенициллинов. Действует бактерицидно.

Активен в отношении *Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Clostridium tetani, Clostridium welchii, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Staphylococcus aureus, Bacillus anthracis, Listeria monocytogenes, Helicobacter pylori.*

Менее активен в отношении *Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Salmonella typhi, Shigella sonnei, Vibrio cholerae.*

К Флемоксину Солютабу устойчивы бактерии, продуцирующие бета-лактамазы, *Pseudomonas* spp., *Proteus* spp. (индол-положительный), *Serratia* spp., *Enterobacter* spp.

Фармакокинетика

После приема внутрь амоксициллин **абсорбируется** быстро и практически полностью (93%), кислотоустойчив. Прием пищи практически не оказывает влияния на абсорбцию Флемоксина Солютаба. C_{max} активного вещества в плазме наблюдается через 1—2 ч. После приема внутрь 250 мг амоксициллина C_{max} активного вещества, составляющая 5 мкг/л, отмечается в плазме крови через 2 ч. При удвоении дозы C_{max} в плазме крови также увеличивается в 2 раза.

Около 20% амоксициллина **связывается** с белками плазмы. Амоксициллин проникает в слизистые оболочки, костную ткань и внутриглазную жидкость, мокроту в терапевтически эффективных концентрациях. Концентрация амоксициллина в желчи превышает его концентрацию в плазме крови в 2—4 раза. В амниотической жидкости и пуповинных сосудах концентрация амоксициллина составляет 25—30% от его уровня в плазме крови беременной женщины. Амоксициллин плохо проникает через ГЭБ; однако при воспалении мозговых оболочек (например, при менингитах) концентрация в спинномозговой жидкости составляет около 20% от концентрации в плазме крови.

Амоксициллин частично метаболизируется, большинство его метаболитов неактивны в отношении микроорганизмов.

Амоксициллин **элиминируется** преимущественно почками, около 80% путем канальцевой экс-

креции, 20% — посредством клубочковой фильтрации.

При отсутствии нарушения функций почек $T_{1/2}$ амоксициллина составляет 1—1,5 ч. У недоношенных, новорожденных и детей младше 6 месяцев — 3—4 ч.

$T_{1/2}$ амоксициллина не изменяется при нарушении функции печени. При нарушении функции почек (клиренс креатинина равен или менее 15 мл/мин) $T_{1/2}$ амоксициллина увеличивается и достигает при анурии 8,5 ч.

Показания

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к Флемоксину Солютабу микроорганизмами:

- инфекции органов дыхания;
- инфекции органов мочеполовой системы;
- инфекции органов ЖКТ;
- инфекции кожи и мягких тканей.

Способ применения и дозы

Устанавливают индивидуально, с учетом тяжести течения заболевания, чувствительности возбудителя к Флемоксину Солютабу, возраста пациента.

В случае инфекционно-воспалительных заболеваний легкой и средней тяжести рекомендуется применение Флемоксина Солютаба по следующей схеме: взрослым и детям старше 10 лет назначают по 500—750 мг 2 р/сут или по 375—500 мг 3 р/сут. Детям в возрасте от 3 до 10 лет назначают по 375 мг 2 р/сут или по 250 мг 3 р/сут.

Суточная доза Флемоксина Солютаба для детей (в т.ч. в возрасте до 1 года) обычно составляет 30 мг/кг массы тела, разделенная на 2—3 приема.

При хронических заболеваниях, рецидивах, инфекциях тяжелого течения доза Флемоксина Солютаба может быть увеличена: взрослым назначают по 0,75—1 г 3 р/сут; детям — 60 мг/кг/сут, разделенные на 3 приема.

При острой неосложненной гонорее назначают 3 г Флемоксина Солютаба в 1 прием в сочетании с 1 г пробенецида.

Пациентам с нарушением функции почек при клиренсе креатинина ниже 10 мл/мин дозу ЛС уменьшают на 15—50%.

В случае инфекций легкой и средней тяжести течения Флемоксин Солютаб принимают в течение 5—7 дней. Однако при инфекциях, вызванных стрептококком, продолжительность лечения должна составлять не менее 10 дней.

При лечении хронических заболеваний, инфекций тяжелого течения дозы должны определяться клинической картиной заболевания.

Прием Флемоксина Солютаба необходимо продолжать в течение 48 ч после исчезновения симптомов заболевания.

Флемоксин Солютаб назначают независимо от приема пищи. Таблетку можно проглотить целиком, разделить на части или разжевать, запив стаканом воды, а также можно развести в воде с образованием сиропа (в 20 мл) или суспензии (в 100 мл), обладающими приятным абрикосовым вкусом.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к Флемоксину Солютабу или другим бета-лактамным антибиотикам.
- Инфекционный мононуклеоз и лейкемоидные реакции лимфатического типа.
- Возможно применение Флемоксина Солютаба при беременности по показаниям.
- В небольших количествах амоксициллин выделяется с грудным молоком, что может привести к развитию явлений сенсибилизации у ребенка.

Предостережения, контроль терапии

- Наличие эритродермии в анамнезе не является противопоказанием для назначения Флемоксина Солютаба.
- Одновременное применение с аллопуринолом не увеличивает частоту кожных реакций в отличие от сочетания аллопуринола с ампициллином.
- Существует перекрестная устойчивость и перекрестная гиперчувствительность к ЛС пенициллинового ряда, цефалоспоринам.
- Как и при применении других ЛС пенициллинового ряда, возможно развитие суперинфекций.
- Появление тяжелой диареи, характерной для псевдомембранозного колита, рекомендуется считать основанием для принятия соответствующих мер.
- Назначение Флемоксина Солютаба больным с инфекционным мононуклеозом и лимфатической лейкемией противопоказано, т.к. у 60—100% пациентов развивается экзантема, не являющаяся аллергической реакцией на ЛС.
- При применении пенициллинов в очень редких случаях возможно развитие анафилактических реакций, с большей вероятностью в случае аллергии в анамнезе.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- редко — диарея, зуд в области ануса, возможна диспепсия;
- очень редко — псевдомембранозный и геморрагический колиты.

Со стороны мочевыделительной системы:

- редко — развитие интерстициального нефрита.

Со стороны системы крови:

- редко — агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Аллергические реакции:

- кожные реакции, главным образом, в виде специфической макуло-папулезной сыпи;
- редко — мультиформная эритема, синдром Стивенса—Джонсона;
- в отдельных случаях — анафилактический шок, ангионевротический отек.

Передозировка

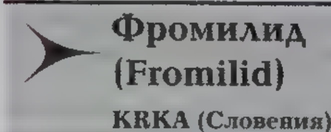
Симптомы: нарушения функции ЖКТ — тошнота, рвота, диарея; следствием рвоты и диареи может быть нарушение водно-электролитного баланса.

Лечение: назначают промывание желудка, активированный уголь, солевые слабительные средства; применяют меры для поддержания водно-электролитного баланса.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Пробенецид, фенилбутазон, оксифенбутазон (в меньшей степени — ацетилсалициловая кислота, индометацин и сульфинпиразон)	Подавляют тубулярную секрецию ЛС пенициллинового ряда, что приводит к увеличению периода полувыведения и повышению концентрации амоксициллина в плазме крови
Антибиотики тетрациклинового ряда, макролиды, хлорамфеникол	Могут нейтрализовать бактерицидный эффект амоксициллина
При одновременном назначении с аминогликозидами	Возможен синергический эффект
Пероральные контрацептивы при одновременном приеме	Амоксициллин может снижать их эффективность

Регистрационное удостоверение:
П № 013650/01-2002 от 24.01.2002



Фромилид (Fromilid)

KRKA (Словения)

Кларитромицин (Clarithromycin)
Макролиды и азалиды

Форма выпуска

Табл. 250 и 500 мг

Основные эффекты

Внутриклеточные микроорганизмы (*Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila, Chlamydia trachomatis* и *C. pneumoniae, Ureaplasma urealyticum*), грамположительные микроорганизмы (стрептококки и стафилококки, *Listeria monocytogenes, Corynebacterium* spp.), отдельные грамотрицательные микроорганизмы (*Haemophilus influenzae* и *H. ducreyi, Moraxella catarrhalis, Bordetella pertussis, Neisseria gonorrhoeae* и *N. meningitidis, Borrelia burgdorferi, Pasteurella multocida, Campylobacter* spp. и *Helicobacter pylori*); некоторые анаэробы (*Eubacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Clostridium perfringens* и *Bacteroides melaninogenicus*); *Toxoplasma gondii* и все микобактерии, за исключением *M. tuberculosis*.

Фармакокинетика

Кларитромицин хорошо **всасывается** из ЖКТ. Пища замедляет всасывание, но не влияет существенно на биодоступность кларитромицина. Приблизительно 20% кларитромицина немедленно метаболизируется в 14-гидрокси-кларитромицин, обладающий выраженной активностью в отношении *Haemophilus influenzae*. Кларитромицин легко проникает в ткани и жидкости организма, где достигает концентрации, почти в 10 раз превышающей концентрацию в сыворотке. Период полувыведения после приема дозы 250 мг составляет от 3 до 4 ч; после приема дозы 500 мг — от 5 до 7 ч.

Показания

- Инфекции верхних отделов дыхательных путей (тонзиллофарингит, острый синусит), средний отит.
- Инфекции нижних отделов дыхательных путей (острый бронхит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония).
- Инфекции кожи и мягких тканей, микобактериальные инфекции (*M. avium complex, M. kansasii, M. marinum, M. leprae*) и эрадикация *H. pylori* у больных с язвой двенадцатиперстной кишки или желудка (всегда в комбинации с другими ЛС).
- Другие инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к Фромилиду микроорганизмами.

Способ применения и дозы

Взрослые и дети старше 12 лет: по 250—500 мг 2 р/сут. Максимальная суточная доза для взрослых — 2 г. Для эрадикации *H. pylori* назначают по 250—500 мг 2 р/сут в течение 7 дней (всегда в сочетании с другим антибиотиком и ингибитором протонной помпы).

Дети младше 12 лет: по 7,5 мг/кг массы тела 2 р/сут. Максимальная суточная доза для детей — 1 г.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к кларитромицину или другим макролидным антибиотикам.
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Порфирия.
- I триместр беременности.
- Одновременный прием с терфенадином, цисапридом, пимозидом или астемизолом.

Предостережения, контроль терапии

- Кларитромицин назначается во II и III триместрах беременности в случаях, когда польза от его приема превышает потенциальный риск для плода. В период лечения кормление грудью не рекомендуется.

Побочные эффекты

- Могут появиться тошнота, рвота, диарея и боли в животе.
- Могут отмечаться стоматит, глоссит, головная боль, реакции гиперчувствительности, временное изменение вкуса.
- У отдельных больных головокружение, спутанность сознания, чувство страха, бессонница, ночные кошмары.
- Очень редко отмечается повышение активности ферментов печени и холестатический гепатит.

Взаимодействие

При одновременном применении Фромилида уменьшается скорость метаболизма в печени следующих ЛС: варфарина и других пероральных антикоагулянтов, карбамазепина, теофиллина, терфенадина, астемизола, пимозида, цисаприда, триазолама, мидазолама, циклоспорина, такролимуса, дигоксина, алкалоидов спорыньи.

Регистрационное удостоверение:
П № 014777/01-2003 от 04.02.2003





Хемомицин (Hemomycin)

Hemofarm (Сербия и Черногория)

Азитромицин (Azitromycin)
Макролиды

Форма выпуска

Капс. 250 мг № 6

Основные эффекты

Антибиотик широкого спектра действия. Является представителем подгруппы макролидных антибиотиков — азалидов. При создании в очаге воспаления высоких концентраций оказывает бактерицидное действие.

К Хемомицину чувствительны грамположительные кокки: *Streptococcus pneumoniae, St. pyogenes, St. agalactiae*, стрептококки групп CF и G, *Staphylococcus aureus, St. viridans*; грамотрицательные бактерии: *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Bordetella pertussis, B. parapertussis, Legionella pneumophila, H. ducreyi, Campylobacter jejuni, Neisseria gonorrhoeae* и *Gardnerella vaginalis*; некоторые анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides bivius, Clostridium perfringens, Peptostreptococcus* spp.; а также *Chlamydia trachomatis, Mycoplasma pneumoniae, Ureaplasma urealyticum, Treponema pallidum, Borrelia burgdorferi.*

Хемомицин не активен в отношении грамположительных бактерий, устойчивых к эритромицину.

Фармакокинетика

Хемомицин быстро **всасывается** из ЖКТ, что обусловлено его устойчивостью в кислой среде и липофильностью. После приема внутрь 500 мг Хемомицина максимальная концентрация азитромицина в плазме крови достигается через 2,5—2,96 ч и составляет 0,4 мг/л. **Биодоступность** составляет 37%.

Хемомицин хорошо **проникает** в дыхательные пути, органы и ткани урогенитального тракта, в кожу и мягкие ткани. Высокая концентрация в тканях (в 10—50 раз выше, чем в плазме крови) и длительный период полувыведения обусловлены низким связыванием азитромицина с белками плазмы крови, а также его способностью проникать в эукариотические клетки и концентрироваться в среде с низким pH, окружающей лизосомы. Это, в свою очередь, определяет большой кажущийся объем распределения (31,1 л/кг) и высокий плазменный клиренс. Способность азитромицина накапливаться преимущественно в лизосомах особенно важна для элиминации внутриклеточных возбудителей. Доказано, что фагоциты доставляют азитромицин в места локализации инфекции, где он высвобождается в процессе фагоцитоза. Концентрация азитромицина в очагах инфекции достоверно выше, чем в здоровых тканях (в среднем на 24—34%) и коррелирует со степенью воспалительного отека. Несмотря на высокую концентрацию в фагоцитах, азитромицин не оказывает существенного влияния на их функцию.

Хемомицин сохраняется в бактерицидных концентрациях в очаге воспаления в течение 5—7 дней после приема последней дозы, что позволило разработать короткие курсы лечения.

Выведение Хемомицина из плазмы крови проходит в 2 этапа: период полувыведения составляет 14—20 ч в интервале от 8 до 24 ч после приема и 41 ч — в интервале от 24 до 72 ч, что позволяет применять Хемомицин 1 р/сут.

Показания

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к Хемомицину микроорганизмами:

- инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов (ангина, синусит, тонзиллит, средний отит);
- скарлатина;
- инфекции нижних отделов дыхательных путей (бактериальные и атипичные пневмонии, бронхит);
- инфекции урогенитальной системы (неосложненный уретрит и/или цервицит);
- инфекции кожи и мягких тканей (рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы);
- болезнь Лайма (боррелиоз), для лечения начальной стадии (erythema migrans);
- заболевание желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori.*

Способ применения и дозы

Хемомицин следует обязательно принимать за 1 ч до еды или через 2 ч после еды, 1 р/сут.

При инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей, инфекциях кожи и мягких тканей назначают по 500 мг/сут в течение 3 дней (курсовая доза — 1,5 г).

При неосложненном уретрите и/или цервиците назначают однократно 1 г (4 капс. по 250 мг).

При болезни Лайма (боррелиозе) для лечения начальной стадии (erythema migrans) назначают по 1 г (4 капс. по 250 мг) в 1-й день и по 500 мг ежедневно со 2-го по 5-й день (курсовая доза — 3 г).

При заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, назначают по 1 г/сут (4 капс. по 250 мг) в течение 3 дней в составе комбинированной терапии.

В случае пропуска приема 1 дозы Хемомицина пропущенную дозу следует принять как можно раньше, а последующие — с перерывом в 24 ч.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к антибиотикам группы макролидов.
- При беременности Хемомицин следует назначать в том случае, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.
- Кормление грудью на время лечения следует приостановить.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- возможны тошнота, диарея, боль в животе;
- редко — рвота, метеоризм, транзиторное повышение активности «печеночных» ферментов.

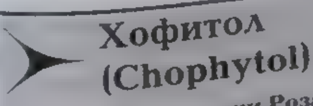
Со стороны кожи и ее производных:

- в отдельных случаях — сыпь.

Взаимодействие

Антацидные средства замедляют всасывание Хемомицина. Рекомендуется соблюдать перерыв по меньшей мере в 2 ч между приемами Хемомицина и антацидных ЛС. В отличие от большинства макролидов Хемомицин не связывается с ферментами комплекса цитохрома P450, вследствие чего не проявляет реакции лекарственного взаимодействия с ЛС, метаболизирующимися по этому пути (теофиллин, терфенадин, варфарин, карбамазепин, фенитоин, триазолам, дигоксин, эрготамин, циклоспорин и др.).

Регистрационное удостоверение:
П № 013856/01-2002 от 25.03.2002



Хофитол (Chophytol)

Лаборатории Роза-Фитофарма (Франция)

Артишока полевого листьев экстракт
(Cynara arvensis extract)
Желчегонные средства

Форма выпуска и состав

Табл., п.о

1 табл., п.о., массой 0,350 г содержит:
активное вещество: сухой водный экстракт сока свежих листьев артишока полевого (Cynara scolymus);
наполнителей и вспомогательных веществ 0,20 г q.s. на 1 табл.

Фармакологические свойства

Фармакологический эффект препарата обусловлен комплексом входящих в состав листьев артишока полевого биологически активных веществ.

Цинарин в сочетании с фенолокислотами обладает желчегонным, а также гепатопротекторным действием.

Содержащиеся в артишоке аскорбиновая кислота, каротин, витамины B_1 и B_2, инулин способствуют нормализации обменных процессов.

Показания

Препарат применяется в комплексной терапии:

- дискинезии желчевыводящих путей по гипокинетическому типу;
- хронических некалькулезных холециститов;
- хронических гепатитов;
- цирроза печени;
- хронического нефрита;
- хронической почечной недостаточности

Способ применения и дозы

Внутрь взрослым по 2—3 таблетки 3 раза в день до еды.

Детям старше 6 лет рекомендуется принимать по 1—2 таблетки (в зависимости от возраста) 3 раза в день до еды.

Курс лечения — 2—3 недели.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.
- Желчнокаменная болезнь.
- Непроходимость желчных путей.
- Острые заболевания печени, почек, желче- и мочевыводящих путей

Побочные эффекты

- Возможны аллергические реакции
- При длительном применении препарата в высоких дозах возможно развитие диареи.

Регистрационное удостоверение:
П № 013320/01-2001

Ц



Ципролет®
(Ciprolet®)

Dr. Reddy's Laboratories Ltd (Индия)

Ципрофлоксацин (Ciprofloxacin)
Антибиотики, хинолоны и фторхинолоны

Форма выпуска

Р-р д/ин. 200 мг, фл. 100 мл
Табл. 250 и 500 мг
Капли глазн. 3 мг/мл

Механизм действия

Спектр действия ципрофлоксацина включает следующие виды грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов: *E. coli, Shigella, Salmonella, Citrobacter, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Hafnia, Edwardsiella, Proteus* (индолположительные и индолотрицательные), *Providencia, Morganella, Yersinia, Vibrio, Aeromonas, Plesiomonas, Pasteurella, Haemophilus, Campylobacter, Pseudomonas, Legionella, Neisseria, Moraxella, Branhamella, Acinetobacter, Brucella, Staphylococcus, Streptococcus agalactiae, Listeria, Corynebacterium, Chlamydia.*

Ципрофлоксацин эффективен в отношении бактерий, продуцирующих бета-лактамазы.

Чувствительность к ципрофлоксацину варьирует у *Gardnerella, Flavobacterium, Alcaligenes, E. faecalis, S. pyogenes, S. pneumoniae, S. viridans, M. hominis, M. tuberculosis, M. fortuitum.*

Чаще всего резистентны: *E. faecium, U. urealyticum, N. asteroides.*

Анаэробы за некоторым исключением умеренно чувствительны (*Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp.) или устойчивы (*Bacteroides* spp.).

Ципрофлоксацин не действует на *T. pallidum* и грибы.

Резистентность к ципрофлоксацину вырабатывается медленно и постепенно, плазмидная резистентность отсутствует. Ципрофлоксацин активен в отношении возбудителей, резистентных, например, к бета-лактамным антибиотикам, аминогликозидам или тетрациклинам.

Ципрофлоксацин не нарушает нормальную кишечную и вагинальную микрофлору.

Фармакокинетика

Ципрофлоксацин быстро и хорошо **всасывается** после приема (биодоступность составляет 70—80%). Максимальные концентрации в плазме крови достигаются через 60—90 мин. Объем распределения — 2—3 л/кг. Связывание с белками плазмы крови незначительно (20—40%). Ципрофлоксацин хорошо проникает в органы и ткани. Примерно через 2 ч после приема внутрь или в/в введения он обнаруживается в тканях и жидкостях организма во много раз в больших концентрациях, чем в сыворотке крови.

Ципрофлоксацин **выводится** из организма в основном в неизмененном виде главным образом через почки. Период полувыведения из плазмы как после приема внутрь, так и после в/в введения составляет от 3 до 5 ч.

Значительное количество Ципролета выводится также с желчью и калом, поэтому только значительные нарушения функции почек ведут к замедлению выведения.

Показания

- **Лечение неосложненных и осложненных инфекций, вызванных возбудителями, чувствительными к Ципролету:**
  - — инфекции органов малого таза (включая аднексит и простатит);
  - — гонорея;
  - — инфекции дыхательных путей. При амбулаторном лечении пневмококковых пневмоний ципрофлоксацин не является ЛС первой очереди, но он показан при пневмониях, вызываемых, например, клебсиеллами, энтеробактером, бактериями рода *Pseudomonas*, гемофильными палочками, бактериями рода *Branhamella*, легионеллами, стафилококками;
  - — инфекции среднего уха и придаточных пазух носа, особенно если они вызваны грамотрицательными бактериями, включая бактерии рода *Pseudomonas*, или стафилококками;
  - — инфекции глаз;
  - — инфекции почек и мочевыводящих путей;
  - — инфекции кожи и мягких тканей;
  - — инфекции костей и суставов;
  - — инфекции ЖКТ;
  - — инфекции желчного пузыря и желчевыводящих путей;
  - — перитонит;
  - — сепсис.

- **Профилактика и лечение инфекций у больных со сниженным иммунитетом** (например, при лечении иммунодепрессантами и при нейтропении). Избирательная деконтаминация кишечника на фоне лечения иммунодепрессантами.

Способ применения и дозы

Рекомендуются следующие ориентировочные разовые/суточные дозы для взрослых:

- **при неосложненных инфекциях нижних и верхних мочевых путей** — 2 × 125 мг;
- **при осложненных инфекциях мочевых путей** (в зависимости от степени тяжести) — 2 × 250—500 мг;
- **при инфекции дыхательных путей** — 2 × 250—500 мг;
- **при прочих инфекциях** — 2 × 500 мг.

При инфекциях тяжелого течения, например при рецидивирующих инфекциях у больных муковисцидозом, инфекциях брюшной полости, костей и суставов, вызванных *Pseudomonas* или стафилококками, а также при пневмониях, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, суточную дозу следует увеличить до 1,5 г (2 × 750 мг) при приеме внутрь, если лечение не проводится в/в.

Острую гонорею и острый неосложненный цистит у женщин можно лечить разовой дозой 500 мг.

Рекомендуется продолжать лечение в течение не менее 3 дней после нормализации температуры или исчезновения клинических симптомов. Длительность лечения при острой неосложненной гонорее и цистите составляет 1 день. При инфекциях почек, мочевыводящих путей и брюшной полости — до 7 дней. При остеомиелите курс лечения может составлять до 2 месяцев. При остальных инфекциях курс лечения — 7—14 дней. У больных со сниженным иммунитетом лечение проводят в течение всего периода нейтропении.

У больных с нарушением функции почек при клиренсе креатинина менее 20 мл/мин (или уровне сывороточного креатинина выше 3 мг/100 мл) назначают: 2 р/сут половинную стандартную дозу или 1 р/сут полную стандартную дозу.

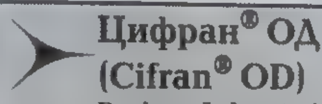
Противопоказания

- Повышенная чувствительность к ципрофлоксацину и другим ЛС группы хинолонов.
- Беременность.
- Лактация.
- Детский и подростковый возраст.

Предостережения, контроль терапии

- У больных пожилого возраста ципрофлоксацин следует применять с осторожностью
- Больным с эпилепсией, приступами судорог в анамнезе, сосудистыми заболеваниями и органическими поражениями мозга в связи с угрозой развития побочных реакций со стороны ЦНС ципрофлоксацин следует назначать только по жизненным показаниям.
- Во время лечения ципрофлоксацином необходима адекватная гидратация для профилактики возможной кристаллурии.

Регистрационные удостоверения:
П № 012765/01-2001 от 13.03.2001 (капли глазн.)
П-8-242 № 008395 от 29.04.1998 (р-р д/ин., табл.)



Цифран® ОД (Cifran® OD)

Ranbaxy Laboratories (Индия)

Ципрофлоксацин (Ciprofloxacin)
Хинолоны и фторхинолоны

Форма выпуска

Табл., п.о., пролонгированного действия 500 и 1000 мг

Основные эффекты

- Противомикробное средство широкого спектра действия. Действует бактерицидно.
- Ингибирует фермент ДНК-гиразу бактерий, действует как на размножающиеся микроорганизмы, так и в фазе покоя; повышает проницаемость клеточной оболочки бактерий.
- Цифран ОД таблетки обеспечивают длительное, равномерное высвобождение ципрофлоксацина, при этом ЛС принимается только 1 р/день.

Показания

Инфекции и воспалительные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами:

- гонорея;
- хронический бактериальный простатит;
- воспалительные заболевания кожных покровов;
- пиелонефрит, цистит (в т.ч. осложненный);
- осложненные внутрибрюшные воспалительные заболевания (применяется в комбинации с метронидазолом);
- инфекционно-воспалительные заболевания нижнего отдела дыхательного тракта, включая пневмонию, обострение хронического бронхита и инфекционные осложнения муковисцидоза;
- острый синусит;
- холецистит, холангит;
- воспалительные заболевания костей и суставов (в т.ч. острый и хронический остеомиелит);
- диарея инфекционного генеза.

Способ применения и дозы

Гонорея острая неосложненная: 500 мг внутрь однократно, 1 день.

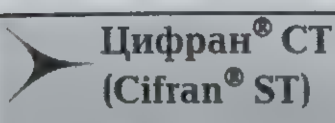
Гонорея осложненная: по 500 мг 1 р/сут, 3—5 дней.

Хронический бактериальный простатит: по 1000 мг однократно в день, 28 суток.

Инфекции мочевыводящих путей: по 500—1000 мг 1 р/сут внутрь, 3—10 дней

Инфекции кожи: 1000—1500 мг 1 р/сут, 7—14 дней.

Регистрационное удостоверение:
П № 014995/01-2003 от 02.06.2003



Цифран® СТ (Cifran® ST)

Ranbaxy Laboratories (Индия)

Ципрофлоксацин/тинидазол
(Ciprofloxacin/Tinidazole)
Хинолоны и фторхинолоны

Форма выпуска и состав

Табл., п.о., 500/600 мг
1 табл. содержит:
ципрофлоксацина гидрохлорид USP, эквивалентный ципрофлоксацину 500 мг, тинидазол BP 600 мг

Механизм действия

При инфекционно-воспалительных процессах в ротовой полости чаще всего присутствует смесь анаэробных и аэробных бактерий. Поэтому для терапии необходим антибиотик, активный в отношении указанного спектра бактерий.

Цифран СТ — комбинированное средство, предназначенное для терапии микст-инфекций, вызванных анаэробными и аэробными микроорганизмами.

Ципрофлоксацин — антибиотик широкого спектра действия, активный в отношении большинства аэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, таких как *E. coli*, *Klebsiella* spp., *S. typhi* и другие штаммы *Salmonella*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Yersinia enterocoilitica*, *Ps. aemginosa*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *H. ducreyi*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *M. catarrhalis*, *V. cholerae*, *B. fragilis*, *Staph. aureus* (включая метициллинустойчивые штаммы), *Staph. epidermidis*, *Strep. pyogenes*, *Strep. pneumoniae*, *Chlamidia*, *Mycoplasma*, *Legionella* и *Mycobacterium tuberculosis*.

Тинидазол эффективен в отношении анаэробных микроорганизмов, таких как *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Bacteroides fragilis*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus anaerobius*, и простейших *Trichomonas* spp., *Entamoeba* spp., *Lamblia* spp.

Фармакокинетика

Как ципрофлоксацин, так и тинидазол хорошо **абсорбируются** в ЖКТ. Пиковые концентрации каждого компонента достигаются в течение 1—2 ч. Быстро **проникают** в ткани организма, достигая там высокие концентрации.

Показания

Лечение микст-инфекций, вызванных чувствительными анаэробными и аэробными микроорганизмами:

- внутрибрюшные инфекции;
- воспалительные гинекологические заболевания;
- послеоперационные инфекции при возможном присутствии аэробных и анаэробных бактерий;
- абсцесс легкого, эмпиема;
- инфекции ротовой полости (включая периодонтит и периостит);
- хронический синусит;
- язвы на «диабетической стопе», пролежни;
- хронический остеомиелит;
- инфекции кожи и мягких тканей.

Способ применения и дозы

Внутрь. Следует принимать после еды, запивая достаточным количеством воды. Не следует разламывать, разжевывать или каким-либо другим способом разрушать таблетку.

Рекомендуемая доза для взрослых: Цифран СТ 500/600 мг 1 табл. 2 р/день.

Противопоказания

Цифран СТ противопоказан при:

- гиперчувствительности (аллергии) к какимлибо производным фторхинолона или имидазола;
- гематологических заболеваниях в анамнезе;
- органических неврологических поражениях;
- беременности и детском возрасте (до 18 лет).

Предостережения, контроль терапии

- При совместном применении с алкоголем входящего в состав Цифрана СТ тинидазола могут возникать болезненные спазмы в животе, тошнота и рвота. Поэтому совместное применение Цифрана СТ и алкоголя противопоказано.

Побочные эффекты

- Снижение аппетита.
- Сухость слизистой полости рта.
- Тошнота.
- Рвота.
- Диарея
- Головная боль.
- Головокружение.
- Тремор.
- Бессонница.
- Гранулоцитопения.
- Анемия.
- Тромбоцитоз.
- Кандидоз.
- Псевдомембранозный колит.
- Аллергические реакции.

Регистрационное удостоверение:
П № 015922/01 от 31.08.2004

Э



Элевит Пронаталь®
(Elevit Pronatal®)

Байер Хелс Кэр (Швейцария)

Комбинированные средства
Витамины и витаминоподобные средства

Форма выпуска и состав

Табл., п.о., № 30 и 100
Состав:
витамины: A 1,2 мг, B_1 1,6 мг, B_2 1,8 мг, B_6 2,6 мг, B_{12} 4 мкг, C 100 мг, D_3 12,5 мкг, E 15 мг;
а также: биотин 0,2 мг, пантотенат кальция 10 мг, никотинамид 19 мг, кальций 125 мг, магний 100 мг, фосфор 125 мг, железо 60 мг, медь 1 мг, марганец 1 мг, цинк 7,5 мг, фолиевая кислота 0,8 мг

Механизм действия

Элевит Пронаталь восполняет во время беременности повышенные потребности матери и плода в витаминах и микроэлементах, необходимых для развития здорового ребенка и нормального течения беременности, а также в период кормления.
Количество витаминов и микроэлементов в ЛС соответствует дозам, рекомендованным для рациона питания беременных и кормящих женщин.

Показания

- Недостаток минеральных веществ и микроэлементов во время беременности и в период лактации (кормление грудью).
- Профилактика врожденных пороков развития плода.
- Профилактика железодефицитной анемии во время беременности.
- Элевит Пронаталь® рекомендуется принимать с момента принятия решения о зачатии и на протяжении всей беременности, а также в период кормления.

Способ применения и дозы

Взрослые по 1 табл в день до беременности (при принятии решения о зачатии), на протяжении всей беременности, во время кормления грудью.

Противопоказания

- Элевит Пронаталь® не следует принимать лицам с повышенной индивидуальной чувствительностью к компонентам ЛС.

Предостережения, контроль терапии

Не рекомендуется длительно использовать при:
- гипервитаминозе витамина A и/или D;
- повышенном содержании кальция в крови;
- повышенном выделении кальция с мочой;
- мочекаменной болезни;
- нарушении усваиваемости железа

Побочные эффекты

- В отдельных случаях могут наблюдаться нарушения со стороны ЖКТ, желудочно-кишечные нарушения (запор), но эти нарушения не требуют отмены ЛС.

Регистрационное удостоверение:
№ 015935/01 от 03.09.2004



Элефлокс®
(Eleflox®)

Ranbaxy Laboratories (Индия)

Левофлоксацин (Levofloxacin)
Хинолоны и фторхинолоны

Форма выпуска

Табл., п.о., 250 и 500 мг

Механизм действия

Противомикробное средство широкого спектра действия. Оказывает выраженное бактерицидное действие, ингибирует обе субъединицы ДНК-гиразы и топоизомеразу IV, разрушает клеточную стенку бактерий. Также активен против пневмококков и внутриклеточных патогенов

Фармакокинетика

Благодаря чрезвычайно высокой биодоступности и легкому проникновению внутрь клетки Элефлокс достигает высоких концентраций в интерстициальной тканевой жидкости и внутри клеток. Обычно назначается 1 р/сут. 87% Элефлокса выводится с мочой в активной форме,

благодаря чему достигаются высокие концентрации в мочеполовых органах и предстательной железе. При нарушении функции печени не требуется коррекции дозы. Для пожилых пациентов не требуется изменения режима дозирования, кроме случаев низкого клиренса креатинина.

Показания

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами:

- инфекции дыхательных путей (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония);
- острый синусит;
- инфекции мочевыводящих путей, неосложненные и осложненные (пиелонефрит, цистит, уретрит и др.);
- простатит;
- инфекции кожных покровов и мягких тканей;
- септицемия и бактериемия, связанная с указанными выше показаниями;
- интраабдоминальная инфекция.

Способ применения и дозы

Синусит (воспаление придаточных пазух носа): по 500 мг 1 р/день, 10—14 дней.

Обострение хронического бронхита: по 250 мг или по 500 мг 1 р/день, 7—10 дней.

Внебольничная пневмония: по 500 мг 1—2 р/день, 7—14 дней.

Неосложненные инфекции мочевых путей: по 250 мг 1 р/день, 3 дня.

Простатит: по 500 мг 1 р/день, 28 дней.

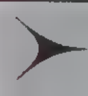
Осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит: по 250 мг 1 р/день, 7—10 дней.

Инфекции кожи и мягких тканей: по 250 мг или по 500 мг 1—2 р/день, 7—14 дней.

Септицемия/бактериемия: по 250 мг или по 500 мг 1—2 р/день, 10—14 дней.

Интраабдоминальная инфекция: по 250 мг или по 500 мг 1 р/день, 7—14 дней (в комбинации с антибактериальными ЛС, действующими на анаэробную флору).

Регистрационное удостоверение:
П № 016110/01 от 23.12.2004



Эпокрин (Epocrin)

ГосНИИ особо чистых биопрепаратов (Россия)

Эпоэтин альфа (Epoetin alfa)
Стимуляторы гемопоэза, гликопротеиды

Форма выпуска

Р-р д/ин.

Показания

- Эпокрин — рекомбинантный эритропоэтин человека, обладает свойствами натурального. Применяют для **лечения и профилактики анемий**:
  - — у больных с хронической почечной недостаточностью, в т. ч. при гемодиализе;
  - — при противоопухолевой терапии солидных опухолей;
  - — при применении Зидовудина при ВИЧ;
  - — при миеломной болезни, неходжкинских лимфомах низкой степени злокачественности, хронических лимфолейкозах;
  - — при ревматоидном артрите;
  - — у недоношенных детей с массой до 1500 г.
- **Для уменьшения объемов переливаемой крови** при обширных хирургических вмешательствах и острых кровопотерях.

Способ применения и дозы

Выбор пути введения **(п/к, в/в)** и дозы зависит от показания и определяются индивидуально.

При высокой эффективности дозу снижают и подбирают поддерживающую, при низкой — повышают до величины, после которой применение Эпокрина нецелесообразно. Эта доза колеблется от 300 до 600 МЕ/кг в зависимости от этиологии анемии. Терапию начинают при низких уровнях эндогенного эритропоэтина: менее 200 МЕ/мл (при ВИЧ — 500), что не относится к профилактическому назначению. Вводят 3 раза в неделю в стартовых дозах.

При хронической почечной недостаточности: 30 МЕ/кг п/к или 50 МЕ/кг в/в.

При цитостатической терапии опухолей: 100 МЕ/кг п/к или 150 МЕ/кг в/в.

При применении Зидовудина при ВИЧ: 100 МЕ/кг или 150 МЕ/кг в/в.

При миеломной болезни, неходжкинской лимфомы низкой степени злокачественности, хронических лимфолейкозах: 100 МЕ/кг п/к.

При ревматоидном артрите: 50—75 МЕ/кг п/к.

При профилактике при кровопотерях: 100—150 МЕ/кг.

У недоношенных детей: 200 МЕ/кг.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Неконтролируемая артериальная гипертензия.
- Парциальная красноклеточная аплазия.
- Невозможность адекватной антикоагулянтной терапии.
- Инфаркт миокарда.
- Нестабильная стенокардия или повышенный риск тромбоза.
- Порфирия.

Предостережения, контроль терапии

- Эпокрин не заменяет, но снижает объемы и частоту гемотрансфузии.

- Перед лечением исключают причины неадекватных реакций на Эпокрин (дефицит железа, фолиевой кислоты, цианокобаломина и др.).
- При беременности и лактации назначают, если ожидаемая польза превышает риск для плода.

С осторожностью назначать при:

- злокачественных новообразованиях;
- серповидноклеточной анемии;
- умеренной анемии без дефицита железа;
- рефрактерной анемии;
- эпилепсии;
- хронической печеночной недостаточности.

Побочные эффекты

- В начале лечения — гриппоподобные симптомы: лихорадочное состояние, головная боль, миалгия, артралгия.
- При п/к инъекциях — гиперемия, жжение, болезненность в месте введения. Аллергические реакции: сыпь, крапивница, зуд, ангионевротический шок, экзема.
- Гипертензия, гипертонические кризы, гиперкалиемия и гиперфосфатемия, тромбоцитоз, тромбозы шунта (при гемодиализе), снижение ферритина в сыворотке.
- Очень редко — образование антител с развитием парциальной красноклеточной аплазии или без нее.

Передозировка

Симптомы: усиление побочных эффектов.

Лечение: симптоматическое, при высоком уровне гемоглобина и гематокрита — кровопускание.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Циклоспорин	Возможно увеличение связывания эритроцитами
Растворы препаратов	Несовместимости не выявлено, но смешивать Эпокрин с ними не рекомендуется

Регистрационное удостоверение:
№ 003686/01 от 28.07.2004

Ю



Юнидокс Солютаб® (Unidox Solutab®)

Yamanouchi Europe B.V. (Нидерланды)

Доксициклин (Doxycycline)
Тетрациклины

Форма выпуска и состав

Табл. 100 мг № 10
1 табл. содержит:
доксициклина моногидрат 100 мг

Механизм действия

Антибиотик широкого спектра действия группы тетрациклинов. Действует бактериостатически.

Активен в отношении грамположительных бактерий: *Streptococcus haemolyticus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus viridans, Enterococccus faecalis, Staphylococcus aureus, Listeria* spp. (в т.ч. *Listeria monocytogenes*); грамотрицательных бактерий: *Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae, Brucella* spp., *Clostridium* spp., *Escherichia coli, Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Pasteurella* spp., *Yersinia* spp., *Vibrio* spp., *Francisella tularensis, Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Bacteroides* spp., *Entamoeba histolytica*, а также *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Spirochaeta* spp., *Rickettsiae*.

Менее активен в отношении *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp.

Фармакокинетика

После приема внутрь доксициклин практически полностью **абсорбируется** из ЖКТ. Прием пищи или молока незначительно влияет на абсорбцию доксициклина. После приема 200 мг в первый день лечения и по 100 мг/сут в последующие дни поддерживается терапевтический уровень концентрации в плазме (1,5—3 мкг/мл). C_{max} доксициклина в плазме крови (2,6—3 мкг/мл) достигается через 2 ч после приема 200 мг, через 24 ч концентрация активного вещества в плазме крови снижается до 1,5 мкг/мл.

Доксициклин обратимо **связывается** с белками плазмы (80—90%), хорошо проникает в ткани, плохо — в спинномозговую жидкость (10—20% от уровня в плазме крови). Накапливается в зубной и костной ткани. Концентрация в желчи в 5—10 раз превышает таковую в плазме при нормальной функции печени.

Доксициклин проникает через плацентарный барьер, определяется в материнском молоке.

Метаболизируется только незначительная часть доксициклина.

$T_{1/2}$ после однократного приема внутрь составляет 16—18 ч, после приема повторных доз — 22—23 ч.

Приблизительно 40% активного вещества **выводится** почками в биологически активной форме, 20—40% выводится через кишечник в виде неактивных форм (хелатов).

$T_{1/2}$ доксициклина у пациентов с нарушениями функции почек не меняется, т.к. возрастает его выведение через кишечник.

Гемодиализ и перитонеальный диализ не влияют на величину концентрации доксициклина в плазме крови.

Показания

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к средству микроорганизмами:

- инфекции органов дыхания и ЛОР-органов;
- инфекции органов мочеполовой системы (в т.ч. неосложненная гонорея, негонококковый уретрит, первичный и вторичный сифилис — в случае непереносимости пенициллинов и цефалоспоринов);
- гнойные инфекции кожи и мягких тканей (в т.ч. угревая сыпь);
- инфекции ЖКТ;
- сыпной тиф;
- трахома.

Способ применения и дозы

Взрослым и детям старше 12 лет с массой тела более 50 кг в первый день лечения назначают 200 мг/сут в 1 или 2 приема, в последующие дни лечения — по 100 мг/сут в 1 прием. В случае тяжелых инфекций назначают по 200 мг/сут в течение всего периода лечения.

Детям старше 12 лет с массой тела менее 50 кг в первый день лечения назначают суточную дозу из расчета 4 мг/кг в 1 прием, в последующие дни лечения — по 2 мг/кг 1 р/сут. При инфекциях тяжелого течения назначают в суточной дозе 4 мг/кг в течение всего курса лечения.

Продолжительность курса лечения обычно составляет 5—10 дней, в ряде случаев устанавливается индивидуально.

При инфекциях мочеполовой системы доза составляет, как правило, 200 мг/сут в течение 7—10 дней.

При гонорее женщинам назначают по 200 мг/сут до полного излечения (в среднем в течение 5 дней); мужчинам назначают по 200—300 мг/сут в 1 прием в течение 2—4 дней либо в течение 1 дня по 300 мг 2 р/сут (второй прием через 1 ч после первого).

При первичном и вторичном сифилисе назначают по 300 мг/сут, минимальная продолжительность лечения — 10 дней.

При сыпном тифе назначают однократно 100—200 мг (в зависимости от тяжести заболевания).

Индивидуальный подбор дозы может быть необходим у пациентов пожилого возраста, а также при нарушениях функции печени и почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин).

Предпочтительно принимать во время еды. Таблетку можно проглотить целиком, разделить на части или разжевать, запив стаканом воды, а также можно развести в воде с образованием сиропа (в 20 мл) или суспензии (в 100 мл).

Противопоказания

- I и II триместры беременности.
- Детский возраст до 12 лет.
- Повышенная чувствительность к антибиотикам группы тетрациклинов.

Предостережения, контроль терапии

- Пациентам с выраженным нарушением функции печени или при сочетании выраженной почечной и печеночной недостаточности Юнидокс Солютаб назначают только в случае невозможности лечения другими ЛС, дозу Юнидокса Солютаба при этом уменьшают.
- Существует возможность перекрестной устойчивости с другими антибиотиками группы тетрациклинов.
- Длительное применение может вызвать гиповитаминоз в связи с подавлением роста бактерий, продуцирующих витамины группы B.
- Доксициклин замедляет остеогенез, повышает хрупкость костей у плода, нарушает нормальное развитие зубов (необратимо изменяется цвет зубов, развивается гипоплазия эмали).
- При необходимости применения Юнидокса Солютаба в период лактации следует решить вопрос о прерывании грудного вскармливания. Доксициклин определяется в материнском молоке в количествах, составляющих 30—40% от величины его концентрации в плазме крови.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:
- анорексия;
- тошнота, рвота;
- дисфагия;
- глоссит;
- диарея;
- энтероколит (за счет пролиферации резистентных штаммов стафилококков).

Эффекты, обусловленные биологическим действием:
- кандидоз за счет пролиферации *Candida albicans* (проявляется диареей, глосситом, стоматитом, проктитом, вагинитом).

Со стороны кожи и ее производных:
- макуло-папулезная и эритематозная сыпь;
- редко — эксфолиативный дерматит, фотосенсибилизация.

Аллергические реакции:
- уртикарная сыпь;
- ангионевротический отек;
- анафилактические реакции;
- перикардит;
- обострение системной красной волчанки.

Со стороны системы крови:
- гемолитическая анемия;
- тромбоцитопения;
- нейтропения;
- эозинофилия.

Передозировка

Симптомы: возможно усиление проявлений описанных побочных эффектов.

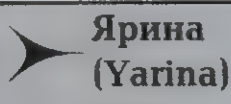
Лечение: промывание желудка; при необходимости проводят симптоматическую терапию, назначают активированный уголь и осмотические слабительные средства. Гемодиализ и перитонеальный диализ не эффективны.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антибактериальные ЛС, действующие бактерицидно (пенициллины, цефалоспорины)	Снижают клиническую эффективность средства
Антибиотики группы тетрациклинов и ЛС, содержащие ионы металлов (антациды, соли железа)	Может снижаться эффективность. Антибиотики группы тетрациклинов могут усиливать эффекты антикоагулянтов, в связи с чем может потребоваться коррекция их дозы
Пероральные контрацептивы	Может снижаться уровень эстриола, в результате чего могут появиться кровотечения; в редких случаях снижается контрацептивный эффект и возможно наступление беременности
Индукторы печеночного метаболизма (производные барбитуровой кислоты, карбамазепина, этанола, фенитоина)	$T_{1/2}$ может уменьшаться

Регистрационное удостоверение:
П № 013102/01-2001 от 27.06.2001

Я



Ярина (Yarina)

Шеринг АГ (Германия)

Этинилэстрадиол/дроспиренон (Ethinylestradiol/Drospirenone)
Контрацептивные средства

Форма выпуска

Табл., п.о.

Механизм действия

Низкодозированное монофазное пероральное средство с антиминералокортикоидным и антиандрогенным действием.

Тормозит овуляцию, повышает вязкость шеечной слизи и затрудняет движение сперматозоидов в матку. При гормональных нарушениях препятствует увеличению массы тела, появлению отеков, уменьшает акне, снижает жирность кожи и волос. Менструации становятся короче, болевые ощущения — слабее или исчезают.

Показания

- Контрацепция.
- Гормонозависимая задержка жидкости, угревая сыпь и себорея у женщин.

Способ применения и дозы

Ежедневно **внутрь** в одно и то же время по 1 драже в течение 21 дня. Если опоздание в приеме менее 12 ч, контрацептивная защита не снижается. Прием возобновляют через 7 дней, даже если продолжается кровотечение отмены (обычно развивается в перерыв).

Прием начинают в 1-й день менструации. При замене гормональных контрацептивов (пероральных, инъекционных или имплантантов) на Ярину ее прием можно начинать, не делая перерыва.

Противопоказания

- Тромбозы (в т.ч. в анамнезе), факторы риска тромбоза.
- Стенокардия, инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения.
- Сахарный диабет с сосудистыми осложнениями.
- Желтуха, тяжелые заболевания печени, опухоли печени (в т.ч. в анамнезе).
- Рак молочной железы или половых органов (в т.ч. в анамнезе).
- Вагинальное кровотечение неясного генеза.
- Беременность или подозрение на нее.
- Грудное вскармливание.
- Гиперчувствительность.

Предостережения, контроль терапии

- Ярина не предохраняет от заболеваний, передаваемых половым путем.
- Следует сообщать любому врачу о приеме Ярины.
- Необходимо регулярно проходить медицинские осмотры.

С осторожностью назначать при:

- курении;
- сахарном диабете;
- избыточной массе тела;
- гипертензии;
- поражениях клапанов сердца или серьезных нарушениях ритма;
- флебитах;
- варикозном расширении вен;
- мигрени;
- эпилепсии;
- повышенном уровне калия в крови;
- заболеваниях печени или желчного пузыря;
- болезни Крона;
- системной красной волчанке;
- гемолитическом уремическом синдроме;
- серповидно-клеточной анемии;
- хлоазме;
- раке молочной железы, или высоком уровне холестерина и триглицеридов, или тромбозах, или инфаркте миокарда, или нарушении мозгового кровообращения у кого-то из ближайших родственников пациентки.

Побочные эффекты

- Нерегулярные влагалищные кровотечения прекращаются обычно после 3 циклов применения Ярины.
- Возможны проходящие со временем: головная боль; набухание, боль и выделения из молочных желез; изменения полового влечения; непереносимость контактных линз; тошнота, рвота; кожные реакции; реакции повышенной чувствительности.
- Редко — тромбозы, тромбэмболия.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота или влагалищное кровотечение.

Лечение: симптоматическое.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Противосудорожные средства, барбитураты, ампициллины, тетрациклины, рифампицин, гризеофульвин и другие индукторы ферментов печени	Снижают контрацептивную защиту Ярины
Кетоконазол, эритромицин, циклоспорин	Нарушают метаболизм Ярины
Ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, индометацин и некоторые другие НПВС, калийсберегающие диуретики и антагонисты альдостерона	Повышение сывороточного уровня ионов калия

Регистрационное удостоверение:
П № 013882/01-2002 от 01.04.2002

ПРИЛОЖЕНИЕ

Применение ЛС при беременности и кормлении грудью

Применение ЛС при беременности и кормлении грудью

Лекарственные средства	Применять с осторожностью	Опасно, следует оценить соотношение пользы и риска	Противопоказаны
Адеметионин	—	—	В I и II триместрах
Азитромицин	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Азлоциллин	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Азтреонам	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Алендронат натрий	—	—	При грудном вскармливании
Алпразалам	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Альфакальцидол	—	При беременности	При грудном вскармливании
Амантадин	При грудном вскармливании	—	—
Амброксол	—	В I и II триместрах	В I триместре и при грудном вскармливании
Амикацин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Аминокапроновая кислота	—	—	При родах
Аминофиллин	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Амитриптилин	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Амлодипин	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Амоксициллин	При грудном вскармливании	При беременности	—
Ампициллин	При беременности	—	При грудном вскармливании
Амфотерицин В	—	—	При грудном вскармливании
Андрогены	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Антациды с алюминием	При беременности и грудном вскармливании	—	—

Лекарственные средства	Применять с осторожностью	Опасно, следует оценить соотношение пользы и риска	Противопоказаны
Апротинин	—	—	В I и III триместрах
Атенолол	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Атропин	При грудном вскармливании	—	—
Ацетазоламид	—	Во II и III триместрах	В I триместре
Ацетиламино-янтарная кислота	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Ацетилсалициловая кислота	—	При беременности	При грудном вскармливании
Ацетилцистеин	—	При беременности и грудном вскармливании	В I триместре
Ацикловир	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Беклометазон	—	Во II и III триместрах	В I триместре и при грудном вскармливании
Бензатин бензилпенициллин	—	При беременности	При грудном вскармливании
Бензилпенициллин	—	При беременности	При грудном вскармливании
Бетаксолол	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Блеомицин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Бромокриптин	При грудном вскармливании	При беременности	—
Будезонид	—	При беременности	При грудном вскармливании
Ванкомицин	—	Во II и III триместрах	В I триместре и при грудном вскармливании
Верапамил	—	При беременности	—
Винбластин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Винкристин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Винпоцетин	—	—	При беременности
Галоперидол	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Галотан	—	—	В I триместре и во время родов

Лекарственные средства	Применять с осторожностью	Опасно, следует оценить соотношение пользы и риска	Противопоказаны
Ганиреликс	—	—	При беременности
Гемцитабин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Гентамицин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Гепарин натрий	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Гестонорон капроат	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Гестринон	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Гидрокортизон	—	При беременности	При грудном вскармливании
Гидроксипрогестерон	—	При беременности	—
Гидрохлоротиазид	—	—	В первый месяц вскармливания
Гиосцин бутилбромид	При грудном вскармливании	При беременности	—
Гозерелин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Дакарбазин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Дактиномицин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Даназол	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Дексаметазон	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Дефероксамин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Джозамицин	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Диазепам	—	В I триместре при крайней необходимости	При грудном вскармливании
Дигоксин	—	При беременности	При грудном вскармливании
Диеногест	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Диклофенак	—	При беременности и грудном вскармливании	—

Лекарственные средства	Применять с осторожностью	Опасно, следует оценить соотношение пользы и риска	Противопоказаны
Дипиридамол	—	При крайней необходимости, особенно во II и III триместрах	—
Дифенгидрамин	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Добутамин	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Доксициклин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Доксорубицин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Домперидон	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Допамин	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Доцетаксел	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Дроперидол	—	При беременности	При грудном вскармливании
Дротаверин	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Зафирлукаст	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Зидовудин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Золмитриптан	—	При беременности	При грудном вскармливании
Ибупрофен	При грудном вскармливании	В I и II триместрах	В III триместре
Имипенем	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Имипрамин	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Индометацин	В I и II триместрах и при грудном вскармливании не рекомендуется	—	В III триместре
Интерферон альфа	—	При беременности	При грудном вскармливании
Интерферон альфа-2b	—	При беременности	При грудном вскармливании

Лекарственные средства	Применять с осторожностью	Опасно, следует оценить соотношение пользы и риска	Противопоказаны
Ипратропия бромид	Во II и III триместрах при наличии строгих показаний	—	—
Иринотекан	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Итраконазол	—	При беременности	При грудном вскармливании
Ифосфамид	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Калия йодид	—	Только в рекомендуемых дозах	—
Карбамазепим	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Карбоплатин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Кетоконазол	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Кетопрофен	—	В I и II триместрах	В III триместре и при грудном вскармливании
Кетотифен	—	При беременности	При грудном вскармливании
Кларитромицин	—	Во II и III триместрах	При грудном вскармливании и в I триместре
Клемастин	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Клиндамицин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Кломипрамин	—	При крайней необходимости во II и III триместрах	При грудном вскармливании и в I триместре
Кломифен	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Клоназепам	При беременности по строгим показаниям	—	При грудном вскармливании
Клонидин	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Клотримазол	—	—	В I триместре
Кодеин	—	При беременности	—
Колекальциферол в высоких дозах	—	—	Прекратить грудное вскармливание

Лекарственные средства	Применять с осторожностью	Опасно, следует оценить соотношение пользы и риска	Противопоказаны
Кромоглициевая кислота	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Ксантинола никотинат	Особенно в I триместре	—	—
Ламивудин	—	При беременности	При грудном вскармливании
Ламотриджин	—	При беременности	—
Левамизол	—	При беременности	При грудном вскармливании
Левомицетин	При грудном вскармливании	—	—
Левоноргестрел	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Левотироксин	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Лейпрорелин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Лидокаин	По жизненным показаниям	—	—
Ломустин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Лоразепам	При беременности по строгим показаниям	—	При грудном вскармливании
Лоратадин	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Маннитол	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Мебендазол	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Мебикар	—	—	В I триместре
Медазепам	Только по строгим показаниям	—	—
Медроксипрогестерон	—	—	При беременности
Мелоксикам	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Мелфалан	—	Во II и III триместрах	В I триместре и при грудном вскармливании
Менадион	По показаниям	—	—
Меропенем	—	При беременности и грудном вскармливании	—

Лекарственные средства	Применять с осторожностью	Опасно, следует оценить соотношение пользы и риска	Противопоказаны
Месна	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Метамизол натрий	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Метациклин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Метилглюкамина акридонацетат	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Метилдопа	—	При грудном вскармливании	—
Метилпреднизолон	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Метилэргометрин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Метоклопрамид	—	—	При беременности
Метотрексат	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Метронидазол	Во II и III триместрах только по жизненным показаниям	—	В I триместре и при грудном вскармливании
Метформин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Миансерин	При беременности при крайней необходимости	—	При грудном вскармливании
Миконазол	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Митомицин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Мифепристон	—	—	При беременности
Моклебемид	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Монтелукаст	По строгим показаниям	—	—
Надропарин кальций	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Налидиксовая кислота	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Напроксен	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Натрия фторид	—	—	При беременности
Нафарелин	—	—	Прекратить грудное вскармливание

Лекарственные средства	Применять с осторожностью	Опасно, следует оценить соотношение пользы и риска	Противопоказаны
Небиволол	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Невирапин	—	При беременности	При грудном вскармливании
Недокромил	При беременности	При грудном вскармливании	—
Нетилмицин	При беременности	—	При грудном вскармливании
Нимесулид	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Нистатин	—	При беременности	При грудном вскармливании
Нитразепам	—	—	В I и III триместрах и при грудном вскармливании
Нитроглицерин	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Нитрофурантоин	При грудном вскармливании	—	При беременности и в первом месяце грудного вскармливания
Нифедипин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Норэтистерон	При беременности по показаниям	—	При грудном вскармливании
Оксалиплатин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Оксациллин	—	При беременности	При грудном вскармливании
Оксибутинин	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Оксолиновая кислота	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Омепразол	При беременности	—	—
Омоконазол	—	В I триместре и при грудном вскармливании	—
Орлистат	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Орнидазол	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Офлоксацин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Паклитаксел	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Панкреатин	—	При беременности	—

Лекарственные средства	Применять с осторожностью	Опасно, следует оценить соотношение пользы и риска	Противопоказаны
Пароксетин	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Пентакрахмал	—	—	В I триместре
Пентоксифиллин	—	При беременности	При грудном вскармливании
Пефлоксацин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Пипемидовая кислота	—	—	В I и III триместрах
Пиперациллин	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Пирантел	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Пирацетам	—	При беременности	При грудном вскармливании
Пироксикам	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Полиоксидоний	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Празозин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Преднизолон	При беременности только по жизненным показаниям	При грудном вскармливании	—
Прогестины	—	—	При беременности
Прометазин	В III триместре	—	В I триместре и при грудном вскармливании
Пропилтиоурацил	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Пропранолол	—	При беременности	За 48—72 ч до родов и при грудном вскармливании
Ралоксифен	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Ранитидин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Резерпин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Ретинол	—	—	В I триместре
Рифампицин	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Ропивакаин	При грудном вскармливании	При беременности	—

Лекарственные средства	Применять с осторожностью	Опасно, следует оценить соотношение пользы и риска	Противопоказаны
Салицилаты	—	—	При грудном вскармливании
Сальбутамол	—	—	В I и II триместрах при угрозе выкидыша, в III триместре при отслойке плаценты, токсикозе
Сальметерол	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Секнидазол	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Сертралин	—	При беременности	При грудном вскармливании
Спирамицин	При беременности по показаниям	—	При грудном вскармливании
Спиронолактон	Только по строгим показаниям	—	—
Сулиндак	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Сульфаниламиды	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Тамоксифен	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Теноксикам	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Теофиллин	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Теразозин	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Тербуталин	По показаниям	—	—
Тетрациклин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Тиамазол	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Тиамин	По показаниям	—	—
Тиаептин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Тиапрофеновая кислота	—	Не рекомендуется в I и II триместрах и при грудном вскармливании	—
Тиболон	—	—	Прекратить грудное вскармливание

Лекарственные средства	Применять с осторожностью	Опасно, следует оценить соотношение пользы и риска	Противопоказаны
Тинидазол	—	Во II и III триместрах при крайней необходимости	Прекратить грудное вскармливание
Тиоридазин	При беременности по строгим показаниям	—	При грудном вскармливании
Толтеродин	Не рекомендуется	—	—
Топотекан	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Триамцинолон	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Троспия хлорид	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Урофоллитропин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Фамцикловир	При крайней необходимости	—	—
Фексофенадин	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Фенилбутазон	—	—	При беременности
Фенитоин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Фенобарбитал	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Фенопрофен	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Фенотерол	При беременности	—	При грудном вскармливании
Флуконазол	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Флунизолид	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Флуоксетин	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Флурбипрофен	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Фосфазид	—	—	В I триместре и при грудном вскармливании
Фосфомицин	При крайней необходимости	—	—
Фторурацил	—	—	Прекратить грудное вскармливание

Лекарственные средства	Применять с осторожностью	Опасно, следует оценить соотношение пользы и риска	Противопоказаны
Фуразолидон	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Фуросемид	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Хифенадин	—	При беременности	В I триместре и при грудном вскармливании
Хлорамфеникол	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Хлоропирамин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Хлорохин	—	—	При беременности
Цефазолин	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Цефалексин	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Цефепим	При беременности и грудном вскармливании	—	—
Цефоперазон	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Цефотаксим	—	Во II и III триместрах и при грудном вскармливании	В I триместре
Цефтазидим	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Цефтриаксон	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Цефуроксим	—	При беременности и грудном вскармливании	—
Циклоспорин	—	При беременности	При грудном вскармливании
Циклофосфамид	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Циметидин	—	—	При грудном вскармливании
Циннаризин	Не рекомендуется	—	—
Ципротерон	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Ципрофлоксацин	—	—	Прекратить грудное вскармливание

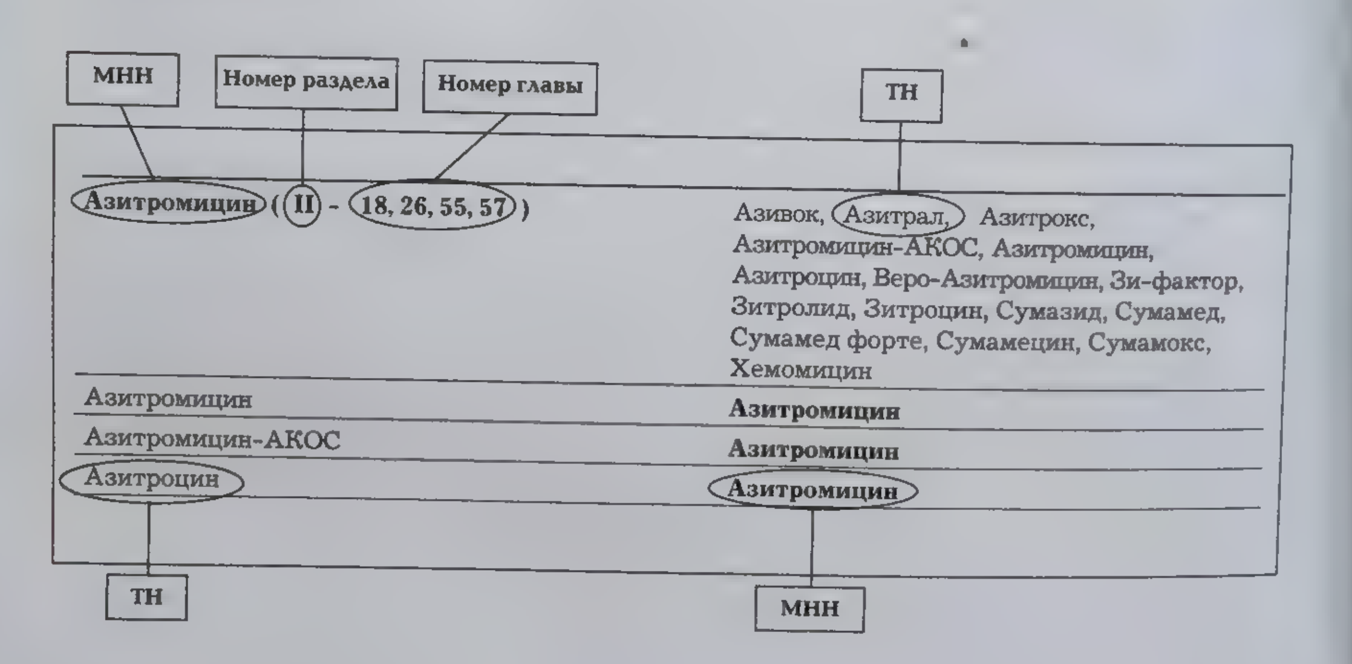
Лекарственные средства	Применять с осторожностью	Опасно, следует оценить соотношение пользы и риска	Противопоказаны
Цисплатин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Циталопрам	—	При беременности	При грудном вскармливании
Эконазол	При грудном вскармливании	При беременности	—
Эноксапарин натрия	Не рекомендуется	—	—
Эпирубицин	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Эргометрин	Не рекомендуется при грудном вскармливании	—	При беременности
Эритромицин	—	При беременности	При грудном вскармливании
Эстрадиол	—	—	При беременности
Эстрогены	При грудном вскармливании	—	При беременности
Этидроновая кислота	—	—	При беременности
Этил бискумацетат	—	—	При грудном вскармливании
Этинилэстрадиол	—	—	Прекратить грудное вскармливание
Этопозид	—	—	Прекратить грудное вскармливание

Указатель лекарственных средств

В указатель включены международные и торговые наименования лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний в акушерстве и гинекологии и разрешенных к применению на территории Российской Федерации по состоянию на 1 ноября 2004 г. Основными источниками являются электронная версия Регистра лекарственных средств России и Государственного реестра лекарственных средств.

Международные непатентованные наименования (МНН) лекарственных средств выделены полужирным шрифтом. Рядом с МНН в левой колонке указаны номера раздела и глав, в которых данное МНН упоминается. Напротив каждого МНН указаны торговые наименования (ТН), зарегистрированные в Российской Федерации.

Комбинированные лекарственные средства приведены через косую черту (/). Напротив каждого комбинированного лекарственного средства указаны торговые наименования, зарегистрированные в Российской Федерации.



Алтретамин (II-56)	Гексален
Алципро	**Ципрофлоксацин**
Альбумин (II-16, 20, 68)	Альбумин, Альбумин плацентарный, Альбумин человеческий, Плазбумин 20, Постаб-раствор альбумина
Альбумин	**Альбумин**
Альбумин плацентарный	**Альбумин**
Альбумин человеческий	**Альбумин**
Альдактон	**Спиронолактон**
Альдецин	**Беклометазон**
Альфа Д3-Тева	**Альфакальцидол**
Альфакальцидол (II-51)	Альфа Д3-Тева, Оксидевит, Этальфа
альфа-Токоферола ацетат (витамин Е)	**Витамин Е**
Альфаферон	**Интерферон альфа**
Альфинал	**Финастерид**
Альфогель	**Алюминия фосфат**
Алюмаг	**Алгедрат/магния гидроксид**
Алюминия ацетат (II-34)	Бурова жидкость
Алюминия гидроокись	**Алгедрат**
Алюминия фосфат (II-20, 23)	Альфогель, Гефал, Фосфалюгель
Амбен	**Аминометилбензойная кислота**
Амбробене	**Амброксол**
Амброгексал	**Амброксол**
Амброксол (II-69)	Амбробене, Амброгексал, Амброксол, Амброксол-ретард, Амбросан, Амбросол, Афлеган, Дефлегмин, Капли Бронховерн, Лазолван, Медовент, Мукоброн, Мукосольван, Фервекс от кашля, Халиксол
Амброксол	**Амброксол**
Амброксол-ретард	**Амброксол**
Амбросан	**Амброксол**
Амбросол	**Амброксол**
Амидент	**Хлоргексидин**
Амизол	**Амитриптилин**
Амикацин (II-17)	Амикацин, Амикацина сульфат, Амикин, Амикозит, Селемицин, Хемацин
Амикацин	**Амикацин**
Амикацина сульфат	**Амикацин**
Амикин	**Амикацин**
Амиклон	**Клотримазол**
Амикозит	**Амикацин**
Аминеурин	**Амитриптилин**
Аминодиоксотетрагидрофталазиндион натрия (II-57)	Галавит
Аминокапроновая кислота (II-27, 33, 40, 49, 59)	Аминокапроновая кислота
Аминокапроновая кислота	**Аминокапроновая кислота**

Амоксициллина тригидрат	**Амоксициллин**
Амосин	**Амоксициллин**
Ампиокс	**Ампициллин/оксациллин**
Амписид	**Ампициллин/сульбактам**
Ампициллин, Оксациллин-Боримед	**Ампициллин/оксациллин**
Ампициллин (II-15, 16, 18, 26, 29, 30, 33, 34, 63)	Ампициллин, Ампициллин-АКОС, Ампициллин-КМП, Ампициллин Ватхэм, Ампициллина натриевая соль, Ампициллина тригидрат, Зетсил, Стандациллин
Ампициллин	**Ампициллин**
Ампициллин Ватхэм	**Ампициллин**
Ампициллин/оксациллин (II-15, 16, 31, 63)	Ампиокс, Ампициллин, Оксациллин-Боримед, Оксамп, Оксамп натрий, Оксампицин, Оксамсар
Ампициллин/сульбактам (II-17, 26, 29, 30, 57)	Амписид, Сулациллин, Сульбацин, Сультасин, Уназин
Ампициллина натриевая соль	**Ампициллин**
Ампициллина тригидрат	**Ампициллин**
Ампициллин-АКОС	**Ампициллин**
Ампициллин-КМП	**Ампициллин**
Амфолип	**Амфотерицин В**
Амфотерицин В (II-63, 67)	Амфолип, Амфотерицин В, Фунгизон
Амфотерицин В	**Амфотерицин В**
Анальгин	**Метамизол натрий**
Анальгин-АКОС	**Метамизол натрий**
Анальгин-Н.С.	**Метамизол натрий**
Анальгин-Рос	**Метамизол натрий**
Анальгин-Русфар	**Метамизол натрий**
Анальгин-УБФ	**Метамизол натрий**
Анальгин-УВИ	**Метамизол натрий**
Анальгин-Ферейн	**Метамизол натрий**
Анаприлин	**Пропранолол**
Анафранил	**Кломипрамин**
Андрокур	**Ципротерон**
Андрокур депо	**Ципротерон**
Анжелик	**Эстрадиол/дроспиренон**
Анопирин	**Ацетилсалициловая кислота**
Антеовин	**Этинилэстрадиол/левоноргестрел**
Антифунгол	**Клотримазол**
Апаурин	**Диазепам**
Апилак	**Маточное молочко**
Апо-Амитриптилин	**Амитриптилин**
Апо-атенол	**Атенолол**
Апо-Галоперидол	**Галоперидол**
Апо-Дикло	**Диклофенак**
Апо-Докси	**Доксициклин**

Аспирин «Йорк»	**Ацетилсалициловая кислота**
Аспирин для детей	**Ацетилсалициловая кислота**
Аспирин кардио	**Ацетилсалициловая кислота**
Аспирин-Директ	**Ацетилсалициловая кислота**
Аспитрин	**Ацетилсалициловая кислота**
Асталин	**Сальбутамол**
Астафен	**Кетотифен**
Атегекасл композитум	**Атенолол**
Атенобене	**Атенолол**
Атенова	**Атенолол**
Атенодлол	**Атенолол**
Атенол	**Атенолол**
Атенолан	**Атенолол**
Атенолол (II-20, 31)	Апо-атенолол, Атегекасл композитум, Атенобене, Атенова, Атенодлол, Атенол, Атенолан, Атенолол, Атенолол-ратиофарм, Атенолол-Акри, Атенолол-Никомед, Атенолол-Тева, Аткордил, Бетадур, Бетокард, Вазкотен, Веро-Атенолол, Катенол, Принорм, Тенолол, Теноретик, Тенорик, Тенормин, Хайпотен
Атенолол	**Атенолол**
Атенолол-Акри	**Атенолол**
Атенолол-Никомед	**Атенолол**
Атенолол-ратиофарм	**Атенолол**
Атенолол-Тева	**Атенолол**
Аткордил	**Атенолол**
Атровент	**Ипратропия бромид**
Атровент Н	**Ипратропия бромид**
Атропин (II-12, 13, 20)	Атропин, Атропина сульфат
Атропин	**Атропин**
Атропина сульфат	**Атропин**
Аугментин	**Амоксициллин/клавуланат**
Ауроним	**Нимесулид**
Аурорикс	**Моклобемид**
Афлеган	**Амброксол**
Ахдез 3000	**Хлоргексидин**
Ацеклофенак (II-53)	Аэртал
Ацербин	**Яблочная кислота/салициловая кислота/бензойная кислота/пропиленгликоль**
Ацетазоламид (II-36, 37, 60)	Диакарб
Ацетиламиноянтарная кислота (II-40)	Когитум
Ацетилсалициловая кислота (II-17, 20, 21, 33)	Анопирин, Аспекард, Аспиватрин, Аспинат, Аспирекс, Аспирин, Аспирин-Директ, Аспирин для детей, Аспирин кардио, Аспирин «Йорк», Аспитрин, Ацетилсалициловая кислота МС, Буфферан, Нью-аспер, НЮ-силз 75 кардио-аспирин, Терапин, Упсарин Упса

УКАЗАТЕЛИ

Беклоджет 250	**Беклометазон**
Беклометазон (II-25, 34)	Альдецин, Беклазон, Беклазон легкое дыхание, Беклазон Эко, Беклазон Эко Легкое Дыхание, Беклоджет 250, Беклофорте, Бекодиск, Беконазе, Бекотид, Насобек
Беклофорте	**Беклометазон**
Бекодиск	**Беклометазон**
Беконазе	**Беклометазон**
Бекотид	**Беклометазон**
Белара	**Этинилэстрадиол/хлормадинон**
Белвидон	**Повидон/натрия хлорид/калия хлорид/кальция хлорид/магния хлорид/натрия гидрокарбонат**
Белладонны алкалоиды/фенобарбитал/эрготамин (II-38)	Беллатаминал
Беллатаминал	**Белладонны алкалоиды/фенобарбитал/эрготамин**
Белосорб-П	**Активированный уголь**
Бенакорт	**Будесонид**
Бенарин	**Будесонид**
Бендазол (II-20, 21, 31, 60)	Глиофен, Дибазол, Дибазол-АКОС, Дибазол-Дарница, Дибазол-Н.С., Дибазол-УБФ
Бендазол/папаверин/теобромин (II-31)	Теодибаверин
Бензалкония хлорид (КФО-А)	Бензалкония хлорид, Инцидин экстра Н, Катацел, Лайна-био, Лизанин ОП-РЕД, Макси-Дез, Микро 10+, Микро кват, НД-1, Фарматекс
Бензалкония хлорид	**Бензалкония хлорид**
Бензатин бензилпенициллин (II-18)	Бензатин бензилпенициллин стерильный, Бензициллин-1, Бициллин-1, Ретарпен 1,2, Ретарпен 2,4, Экстенциллин
Бензатин бензилпенициллин стерильный	**Бензатин бензилпенициллин**
Бензатина бензилпенициллин/бензилпенициллин прокаина (II-18)	Бензициллин-5, Бициллин-5, Дициллин-5
Бензатина бензилпенициллин/бензилпенициллин прокаина/бензилпенициллин (II-18)	Бензициллин-3, Бициллин-3, Дициллин-3
Бензидамин (II-18, 34, 55)	Тантум, Тантум верде, Тантум роза
Бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония хлорида моногидрат (II-33, 34)	Мирамистин, Мирамистин-Дарница
Бензилпенициллин (II-17, 18, 26, 29, 30)	Бензилпенициллин-КМП, Бензилпенициллина калиевая соль, Бензилпенициллина натриевая соль, Бензилпенициллина новокаиновая соль, Пенициллин G натриевая соль, Прокаин пенициллин G 3 мега
Бензилпенициллина калиевая соль	**Бензилпенициллин**
Бензилпенициллина натриевая соль	**Бензилпенициллин**
Бензилпенициллина новокаиновая соль	**Бензилпенициллин**
Бензилпенициллин-КМП	**Бензилпенициллин**

Вераплекс	**Медроксипрогестерон**
Вермокс	**Мебендазол**
Веро-Азитромицин	**Азитромицин**
Веро-Амитриптилин	**Амитриптилин**
Веро-Амлодипин	**Амлодипин**
Веро-анаприлин	**Пропранолол**
Веро-Атенолол	**Атенолол**
Веро-Ацикловир	**Ацикловир**
Веро-Ванкомицин	**Ванкомицин**
Веро-винбластин водный	**Винбластин**
Веро-Винкристин	**Винкристин**
Веро-Винпоцетин	**Винпоцетин**
Верогалид ЕР	**Верапамил**
Веро-Даназол	**Даназол**
Веро-Дексаметазон	**Дексаметазон**
Веро-Диклофенак	**Диклофенак**
Веро-Дипиридамол	**Дипиридамол**
Веро-Дротаверин	**Дротаверин**
Веро-Индометацин	**Индометацин**
Веро-Ифосфамид	**Ифосфамид**
Веро-Кларитромицин	**Кларитромицин**
Веро-Ламотриджин	**Ламотриджин**
Веро-Лоратадин	**Лоратадин**
Веро-Мебендазол	**Мебендазол**
Веро-Метоклопрамид	**Метоклопрамид**
Веро-Метотрексат	**Метотрексат**
Веро-Метформин	**Метформин**
Веромил	**Верапамил**
Веро-Митомицин	**Митомицин**
Веро-Нифедипин	**Нифедипин**
Веро-Офлоксацин	**Офлоксацин**
Веро-Пипемидин	**Пипемидовая кислота**
Веро-Пироксикам	**Пироксикам**
Веро-Ранитидин	**Ранитидин**
Веро-Рибоксин	**Инозин**
Веро-Рокситромицин	**Рокситромицин**
Веро-Спиронолактон	**Спиронолактон**
Веро-Тамоксифен	**Тамоксифен**
Веро-Триамтезид	**Гидрохлоротиазид/триамтерен**
Веро-Финастерид	**Финастерид**
Веро-Флуконазол	**Флуконазол**
Веро-Циклоспорин	**Циклоспорин**
Веро-Ципрофлоксацин	**Ципрофлоксацин**
Веро-Цисплатин	**Цисплатин**

Витагерпавак	**Вакцина герпетическая**
Витакальцин	**Кальция карбонат**
Витамин А ацетат	**Ретинол**
Витамин А пальмитат	**Ретинол**
Витамин Е (II-20, 21, 33, 38, 39, 40, 43, 57, 69; КФО-Б)	альфа-Токоферола ацетат (витамин Е), Витамин Е-ацетат, Витамин Е, Витамин Е 100 — Словакофарма, Витамин Е 200 — Словакофарма, Витамин Е 400 — Словакофарма, Витрум витамин Е, Доппельгерц Витамин Е форте, Токофер-200, Токофер-400, Токоферокапс, Токоферола ацетат, Эвитол
Витамин Е	**Витамин Е**
Витамин Е 100 — Словакофарма	**Витамин Е**
Витамин Е 200 — Словакофарма	**Витамин Е**
Витамин Е 400 — Словакофарма	**Витамин Е**
Витамин Е-ацетат	**Витамин Е**
Витамин С	**Аскорбиновая кислота**
Витамин С-инъектопас	**Аскорбиновая кислота**
Витрум витамин Е	**Витамин Е**
Виферон	**Интерферон альфа-2b**
Вицеф	**Цефтазидим**
Вобэнзим	**Панкреатин/папаин/бромелаин/трипсин/химотрипсин/амилаза/липаза/рутозид**
Водорода пероксид (II-17, 33)	Оксилизин, Паркон, Пероксид водорода А 35, Пероксид водорода Т 59
Вокадин	**Повидон-йод**
Волекам	**Гидроксиэтилкрахмал**
Вольтарен	**Диклофенак**
Вольтарен Акти	**Диклофенак**
Вольтарен рапид	**Диклофенак**
Вольтарен Эмульгель	**Диклофенак**
Волювен	**Гидроксиэтилкрахмал**
Вормин	**Мебендазол**
Вудазидин	**Зидовудин**
Вэллферон	**Интерферон альфа**
Габриглобин (Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения сухой)	**Иммуноглобулин человека нормальный**
Гайро	**Орнидазол**
Галавит	**Аминодиоксотетрагидрофталазиндион натрия**
Галагран	**Гидроксиметилхиноксилиндиоксид/тримекаин/метилурацил**
Галопер	**Галоперидол**
Галоперидол (II-20)	Апо-Галоперидол, Галопер, Галоперидол, Галоперидол-Акри, Галоперидол-ратиофарм, Галоперидол-Ферейн, Галоперидол деканоат, Галоперидол форте

39—1702

Гентамицин-К	**Гентамицин**
Гентамицин-М.Дж.	**Гентамицин**
Гентамицин-Ферейн	**Гентамицин**
Гентацикол	**Гентамицин**
Гепарин	**Гепарин натрий**
Гепарин «Биохеми»	**Гепарин натрий**
Гепарин натрий (II-17, 21, 33)	Гепарин, Гепарин-натрий Браун, Гепарин-Рихтер, Гепарин-Ферейн, Гепарин «Биохеми», Гепарин натрий, Лиотон 1000
Гепарин натрий	**Гепарин натрий**
Гепарин-натрий Браун	**Гепарин натрий**
Гепарин-Рихтер	**Гепарин натрий**
Гепарин-Ферейн	**Гепарин натрий**
Гепарсил	**Силибинин**
Гептрал	**Адеметионин**
Геримакс Женьшень	**Женьшень**
Герпевир	**Ацикловир**
Герперакс	**Ацикловир**
Герпесин	**Ацикловир**
Гестонорона капроат (II-56)	Депостат
Гестринон (I-7; II-46, 49, 50, 53, 55)	Неместран
Гефал	**Алюминия фосфат**
Гидрокортизон (II-24, 27, 34, 36, 41, 42, 66)	Гидрокортизон, Гидрокортизон-АКОС, Гидрокортизон-Пос N, Гидрокортизон-Рихтер, Гидрокортизона ацетат, Гидрокортизона гемисукцинат, Кортеф, Локоид, Солу Кортеф, Сополькорт Н
Гидрокортизон	**Гидрокортизон**
Гидрокортизона ацетат	**Гидрокортизон**
Гидрокортизона гемисукцинат	**Гидрокортизон**
Гидрокортизон-АКОС	**Гидрокортизон**
Гидрокортизон-Пос N	**Гидрокортизон**
Гидрокортизон-Рихтер	**Гидрокортизон**
Гидроксиметилхиноксилиндиоксид/тримекаин/метилурацил (II-17)	Галагран, Диоксиколь
Гидроксипрогестерон**	Регистрация ТН в РФ аннулирована
Гидроксиэтилкрахмал (II-16, 17, 20, 62, 64, 65, 68)	Волекам, Волювен, Гемохес, Инфукол ГЭК, Рефортан ГЭК, Стабизол ГЭК, ХАЕС-стерил
Гидрохлоротиазид/триамтерен (II-20)	Апо-Триазид, Веро-Триамтезид, Триам-Ко, Триампур композитум, Триамтезид, Триамтел
Гикамтин	**Топотекан**
Гиналгин	**Хлорхинальдол/метронидазол**
Гинезол 7	**Миконазол**
Гинелея	**Этинилэстрадиол/гестоден**
Гинипрал	**Гексопреналин**
Гинифорт	**Бутоконазол**

Гинкго Билоба	**Гинкго двулопастного листьев экстракт**
Гинкго билоба/гептаминол/троксерутин (II-17)	Гинкор форт
Гинкго двулопастного листьев экстракт (II-36, 37)	Билобил, Билобил форте, Гинкго Билоба, Мемоплант, Ревайтл Гинко, Танакан
Гинкор форт	**Гинкго билоба/гептаминол/троксерутин**
Гино-Дактарин	**Миконазол**
Гино-Певарил	**Эконазол**
Гино-Тардиферон	**Железа сульфат/фолиевая кислота**
Гино-травоген овулум	**Изоконазол**
Гинофорт	**Бутоконазол**
Гинсана	**Женьшень**
Гиосцина бутилбромид (II-12, 13)	Бускопан
Гиперикум	**Зверобоя травы экстракт**
Гистак	**Ранитидин**
Гистодил	**Циметидин**
Глиминфор	**Метформин**
Глиофен	**Бендазол**
Глиформин	**Метформин**
Глицин (II-39, 40, 42)	Глицин
Глицин	**Глицин**
Глутаминовая кислота (II-20, 39, 40)	Глутаминовая кислота, Кальция глютаминат, Эпилаптон
Глутаминовая кислота	**Глутаминовая кислота**
Глюкоза	**Декстроза**
Глюкоза ангидридная	**Декстроза**
Глюкоза Биеффе	**Декстроза**
Глюкоза моногидрат	**Декстроза**
Глюкоза-Н.С.	**Декстроза**
Глюкоза-Сендересис	**Декстроза**
Глюкоза-Синко	**Декстроза**
Глюкоза-Э	**Декстроза**
Глюкофаж	**Метформин**
Гозерелин (I-4; II-44, 46, 49, 50, 52, 53, 55)	Золадекс
Гонадорелин**	Регистрация ТН в РФ аннулирована
Гонадотропин хорионический (I-6; II-33, 45, 57)	Гонадотропин хорионический, Прегнил, Хорагон
Гонадотропин хорионический	**Гонадотропин хорионический**
Гонал-Ф	**Фоллитропин альфа**
Гордокс	**Апротинин**
Гормональное ЛС, получаемое из передней доли гипофиза крупного и мелкого рогатого скота (II-17)	Лактин
Грамположительные и грамотрицательные симбионты кишечника в сочетании с ЛС, обеспечивающими кислую среду (II-63)	Хилак форте
Грандим	**Дифенгидрамин**

Гриппферон	**Интерферон альфа**
Гутрон	**Мидодрин**
Дакарбазин (II-32, 56)	Дакарбазин, Дакарбазин-ЛЭНС, Дакарбазин Лахема, Дакарбазин Медак
Дакарбазин	**Дакарбазин**
Дакарбазин Лахема	**Дакарбазин**
Дакарбазин Медак	**Дакарбазин**
Дакарбазин-ЛЭНС	**Дакарбазин**
Дактарин	**Миконазол**
Дактиномицин (II-56)	Дактиномицин, Космеген
Дактиномицин	**Дактиномицин**
Даларгин	**Тирозин-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетат**
Далацин	**Клиндамицин**
Далацин Ц	**Клиндамицин**
Далацин Ц фосфат	**Клиндамицин**
Дализол	**Кальция фолинат**
Далтепарин натрий (II-17, 33)	Фрагмин
Даназол (I-7; II-41, 46, 49, 50, 53, 55; КФО-А)	Даназол, Веро-Даназол, Дановал, Данол
Даназол	**Даназол**
Данистол	**Верапамил**
Дановал	**Даназол**
Данол	**Даназол**
Дардум	**Цефоперазон**
Дафнеджин	**Циклопирокс**
Двуспиральная РНК лизата дрожжей Sacchazamyces cereviciae (II-55)	Ридостин
Дезаминоокситоцин	**Демокситоцин**
Дезин 0,2	**Хлоргексидин**
Дезин 0,5	**Хлоргексидин**
Дезихэнд	**Хлоргексидин**
Дезогестрел (КФО-А)	Чарозетта
Дезоксикортикостерон триметилацетат	**Дезоксикортон**
Дезоксикортикостерона ацетат	**Дезоксикортон**
Дезоксикортон (II-66)	Дезоксикортикостерон триметилацетат, Дезоксикортикостерона ацетат
Дез-яхонт	**Хлоргексидин**
Декапептил	**Трипторелин**
Декапептил депо	**Трипторелин**
Декарис	**Левамизол**
Дексавен	**Дексаметазон**
Дексазон	**Дексаметазон**
Дексакорт	**Дексаметазон**
Дексамед	**Дексаметазон**
Дексаметазон (II-12, 16, 33, 36, 41, 42, 56, 57, 62, 69)	Веро-Дексаметазон, Дексавен, Дексазон, Дексакорт, Дексамед, Дексаметазон,

Иммуноглобулин человека нормальный	**Иммуноглобулин человека нормальный**
Иммуноглобулин человека нормальный [IgG+IgA+Ig] (II-33)	Пентаглобин
Иммуномакс	**Кислый пептидогликан с молекулярной массой 1000—40 000 кД**
Имунофан	**Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин**
Имуспорин	**Циклоспорин**
Ингипрол	**Апротинин**
Ингитрил	**Апротинин**
Индивина	**Эстрадиол/медроксипрогестерон**
Индобене	**Индометацин**
Индовис ЕС	**Индометацин**
Индометацин (II-12, 33, 35, 43, 52, 53, 54, 62)	Апо-Индометацин, Веро-Индометацин, Индобене, Индовис ЕС, Индометацин-Акри, Индометацин-Биосинтез, Индометацин-Ратиофарм, Индометацин, Индометацин 100 Берлин-Хеми, Индометацин Врамед, Индометацин Севтополис, Индометацин Софарма, Индомин, Индопан, Индотард, Метиндол, Метиндол ретард
Индометацин	**Индометацин**
Индометацин 100 Берлин-Хеми	**Индометацин**
Индометацин Врамед	**Индометацин**
Индометацин Севтополис	**Индометацин**
Индометацин Софарма	**Индометацин**
Индометацин-Акри	**Индометацин**
Индометацин-Биосинтез	**Индометацин**
Индометацин-Ратиофарм	**Индометацин**
Индомин	**Индометацин**
Индопан	**Индометацин**
Индотард	**Индометацин**
Инозин (II-20, 33, 57)	Веро-Рибоксин, Инозин, Рибоксин, Рибоксин-ЛекТ, Рибоксин-ПНИТИА, Рибоксин-УВИ, Рибонозин
Инозин	**Инозин**
Инстиллагель	**Хлоргексидин/лидокаин**
Инсулин генно-инженерный человеческий	**Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)**
Инсулин двухфазный (человеческий полусинтетический) (II-28)	Биогулин 30/70 У-100, Биогулин 70/30, Микстард 30 НМ Пенфилл, Хумодар К25, Хумулин М3
Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный) (II-28)	Актрапид НМ, Актрапид НМ Пенфилл, Биосулин Р, Инсулин генно-инженерный человеческий, Инсуман Рапид ГТ, Инсуран Р, Рекомбинантный человеческий инсулин, Ринсулин Р, Хумулин Регуляр
Инсулин человека	**Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)**
Инсулин человеческий	**Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)**

Ифирал	**Кромоглициевая кислота**
Ифицеф	**Цефтриаксон**
Ифиципро	**Ципрофлоксацин**
Ифосфамид (II-56)	Веро-Ифосфамид, Ифосфамид-ЛЭНС, Ифосфамид стерильный, Холоксан
Ифосфамид стерильный	**Ифосфамид**
Ифосфамид-ЛЭНС	**Ифосфамид**
Йенамазол 100	**Клотримазол**
Йодид 100	**Калия йодид**
Йодид 200	**Калия йодид**
Йодовидон	**Повидон-йод**
Йодоксид	**Повидон-йод**
Йодостин	**Калия йодид**
Йодофлекс	**Повидон-йод**
Каберголин (I-8; II-17, 36, 42, 45, 47, 52)	Достинекс
Каверил	**Верапамил**
Кавинтон	**Винпоцетин**
Кавинтон Форте	**Винпоцетин**
Калий-нормин	**Калия хлорид**
Калипоз пролонгатум	**Калия хлорид**
Калия D,L-гидроаспарагинат	**Калия аспарагинат**
Калия аспарагинат (II-20)	Калия D,L-гидроаспарагинат, Калия аспарагинат
Калия аспарагинат	**Калия аспарагинат**
Калия йодид (II-24, 36)	Йодид 100, Йодид 200, Йодостин, Калия йодид 200 Берлин-Хеми
Калия йодид 200 Берлин-Хеми	**Калия йодид**
Калия оротат	**Оротовая кислота**
Калия хлорид (II-20, 62)	Калий-нормин, Калипоз пролонгатум, Калия хлорид
Калия хлорид	**Калия хлорид**
Калмпоуз	**Диазепам**
Калчек	**Амлодипин**
Кальпримум	**Кальция карбонат**
Кальцигард Ретард	**Нифедипин**
Кальцитонин (II-51)	Кальцитонин, Кальцитонин-депо, Кальцитрин, Миакальцик
Кальцитонин	**Кальцитонин**
Кальцитонин-депо	**Кальцитонин**
Кальцитрин	**Кальцитонин**
Кальцитриол (II-51)	Остеотриол, Рокальтрол, Силкис
Кальциумфолинат-Эбеве	**Кальция фолинат**
Кальция D-пантотенат	**Кальция пантотенат**
Кальция глюконат (II-13, 16, 66)	Кальция глюконат-Н.С.
Кальция глюконат-Н.С.	**Кальция глюконат**
Кальция глютаминат	**Глутаминовая кислота**

Катеджель с лидокаином	**Хлоргексидин/лидокаин**
Катенол	**Атенолол**
Катризол	**Клотримазол**
Кверцетин	**3,5,7,3'4'-Пентаоксифлавон**
Квинтор	**Ципрофлоксацин**
Квинтор-250	**Ципрофлоксацин**
Квинтор-500	**Ципрофлоксацин**
Кемокарб	**Карбоплатин**
Кемоплат	**Цисплатин**
Кеналог	**Триамцинолон**
Кеналог 40	**Триамцинолон**
Кетоконазол (II-18, 34, 40, 55, 67)	Бризорал, Ветозорал, Кетоконазол-ФПО, Ливарол, Микозорал, Низорал, Ороназол, Перхотал
Кетоконазол-ФПО	**Кетоконазол**
Кетопрофен (II-53)	Артрозилен, Быструмгель, Кетопрофен-Врамед, Кнавон ОКИ, Фастум гель, Феброфид, Флексен
Кетопрофен-Врамед	**Кетопрофен**
Кетотифен (II-17, 29, 35)	Айрифен, Астафен, Задитен, Зетифен, Кетотифен Штада, Кетотифена фумарат, Привент
Кетотифен Штада	**Кетотифен**
Кетотифена фумарат	**Кетотифен**
Кетоцеф	**Цефуроксим**
Кефадим	**Цефтазидим**
Кефзол	**Цефазолин**
Кирин	**Спектиномицин**
Кислый пептидогликан с молекулярной массой 1000—40 000 кД (II-55)	Иммуномакс
Клабакс	**Кларитромицин**
Клавористин	**Лоратадин**
Клаллергин	**Лоратадин**
Кларбакт	**Кларитромицин**
Кларготил	**Лоратадин**
Кларидол	**Лоратадин**
Кларисенс	**Лоратадин**
Кларитин	**Лоратадин**
Кларитромицин (II-35, 55)	Биноклар, Веро-Кларитромицин, Клабакс, Кларбакт, Кларицин, Клацид, Клацид СР, Клеримед, Фромилид
Кларифер	**Лоратадин**
Кларицин	**Кларитромицин**
Кларотадин	**Лоратадин**
Кларфаст	**Лоратадин**
Клафоран	**Цефотаксим**
Клацид	**Кларитромицин**
Клацид СР	**Кларитромицин**

Кокарбоксилазы гидрохлорид	**Кокарбоксилаза**
Колекальциферол (II-51; КФО-Б)	Аквадетрим, Вигантол, Видеин 3, Холекальциферокапс
Колфосцерила пальмитат (II-67)	Экзосурф для новорожденных
Комбинация синтетических производных фталгидрозида (II-55)	Тамерит
Комбинированный гомеопатический препарат растительного происхождения (II-38, 39)	Мастодинон
Компливит «Мама»	**Поливитаминные комплексы**
Кондилин	**Подофиллотоксин**
Консупрен	**Циклоспорин**
Контрикал 10 000	**Апротинин**
Кора дуба	**Дуба кора**
Корвадил	**Амлодипин**
Кордафен	**Нифедипин**
Кордафлекс	**Нифедипин**
Кордипин	**Нифедипин**
Кордипин ХЛ	**Нифедипин**
Кордипин ретард	**Нифедипин**
Коринфар	**Нифедипин**
Коринфар ретард	**Нифедипин**
Кормагнезин	**Магния сульфат**
Корнам	**Теразозин**
Кортеф	**Гидрокортизон**
Кортизон (II-66)	Кортизон, Кортизона ацетат
Кортизон	**Кортизон**
Кортизона ацетат	**Кортизон**
Космеген	**Дактиномицин**
Красгемодез	**Повидон/натрия хлорид/калия хлорид/кальция хлорид/магния хлорид/натрия гидрокарбонат**
Красгемодез 8000	**Повидон/натрия хлорид/калия хлорид/кальция хлорид/магния хлорид/натрия гидрокарбонат**
Креон	**Панкреатин**
КромоГЕКСАЛ	**Кромоглициевая кислота**
Кромоглин	**Кромоглициевая кислота**
Кромоглициевая кислота (II-25)	Интал, Кромосол, Стадаглицин, Ифирал, Кузикром, Хай-Кром, КромоГЕКСАЛ, Лекролин, Кромоглин, Налкром
Кромосол	**Кромоглициевая кислота**
Ксанакс	**Алпразолам**
Ксанакс ретард	**Алпразолам**
Ксантинола никотинат (II-17, 20, 21)	Ксантинола никотинат-УБФ, Ксантинола никотинат-Н.С., Ксатинат
Ксантинола никотинат-Н.С.	**Ксантинола никотинат**
Ксантинола никотинат-УБФ	**Ксантинола никотинат**

Ксатинат	**Ксантинола никотинат**
Ксеникал	**Орлистат**
Ксидифон	**Этидронат натрия**
Ксикаин	**Лидокаин**
Ксилодонт	**Лидокаин**
Кузикром	**Кромоглициевая кислота**
Курам	**Амоксициллин/клавуланат**
Курантил	**Дипиридамол**
Куросурф	**Порактант альфа**
Кутивейт	**Флутиказон**
Ладивин	**Ламивудин**
Лазикс	**Фуросемид**
Лазолван	**Амброксол**
Лайна-био	**Бензалкония хлорид**
Лактин	**Гормональное ЛС, получаемое из передней доли гипофиза крупного и мелкого рогатого скота**
Лактобактерии ацидофильные (II-18, 34, 55, 63, 64)	Ацилакт, Биобактон сухой, Лактобактерии ацидофильные сухие, Лактобактерин
Лактобактерии ацидофильные сухие	**Лактобактерии ацидофильные**
Лактобактерин	**Лактобактерии ацидофильные**
Лактулоза (II-23)	Дюфалак, Лактулоза Поли, Нормазе, Порталак
Лактулоза Поли	**Лактулоза**
Ламивудин (II-19)	Зеффикс, Ладивин, Эпивир ТриТиСи
Ламиктал	**Ламотриджин**
Ламитор	**Ламотриджин**
Ламотриджин (II-42)	Веро-Ламотриджин, Ламиктал, Ламитор
Ластет	**Этопозид**
Лахема	**Метотрексат**
Левамизол (II-34)	Декарис, Левамизола гидрохлорид
Левамизола гидрохлорид	**Левамизол**
Левовинизоль	**Хлорамфеникол**
Левомицетин	**Хлорамфеникол**
Левомицетина натрия сукцинат	**Хлорамфеникол**
Левомицетина стеарат	**Хлорамфеникол**
Левомицетина сукцинат растворимый	**Хлорамфеникол**
Левомицетин-АКОС	**Хлорамфеникол**
Левомицетин-Акри линимент	**Хлорамфеникол**
Левомицетин-КМП	**Хлорамфеникол**
Левомицетин-Русфар	**Хлорамфеникол**
Левомицетин-УБФ	**Хлорамфеникол**
Левоноргестрел (I-2; II-46, 48, 49, 52, 53, 55; КФО-А)	Микролют, Мирена, Постинор, Эскапел
Левотироксин натрий (II-24, 36, 39, 41, 57, 66)	L-Тироксин-Акри, L-Тироксин-Фармак, L-Тироксин 100 Берлин Хеми, L-Тироксин 50 Берлин Хеми, Натрия левотироксин, Эутирокс

Магния аспарагинат	**Магния аспарагинат**
Магния гидроксид**	Регистрация ТН в РФ аннулирована
Магния карбонат (II-23)	Аддитива Магний, Магния карбонат
Магния карбонат	**Магния карбонат**
Магния лактат/пиридоксина гидрохлорид (II-16, 33, 38, 39, 40, 43)	Магне B6
Магния сульфат (II-12, 20, 31, 33, 36, 37, 60, 61, 66)	Кормагнезин, Магния сульфат-Дарница, Магния сульфат-Н.С.
Магния сульфат-Дарница	**Магния сульфат**
Магния сульфат-Н.С.	**Магния сульфат**
Мазепин	**Карбамазепин**
Макмирор	**Нифурател**
Макмирор комплекс	**Нистатин/нифурател**
Макокс	**Рифампицин**
Макрогол (II-23)	Транзипег, Форлакс, Фортранс
Макропен	**Мидекамицин**
Максиган	**Метамизол натрий/питофенон/фенпивериния бромид**
Макси-Дез	**Бензалкония хлорид**
Максидекс	**Дексаметазон**
Максипим	**Цефепим**
Максицеф	**Цефепим**
Мальтофер	**Железа (III) гидроксид полимальтозат**
Мальтофер Фол	**Железа (III) гидроксид полимальтозат/фолиевая кислота**
Маннит	**Маннитол**
Маннитол (II-61)	Маннит, Маннитол
Маннитол	**Маннитол**
Марвелон	**Этинилэстрадиол/дезогестрел**
Мастодинон	**Комбинированный гомеопатический препарат растительного происхождения**
Маточное молочко (II-17, 36, 39)	Апилак
Мебгидролин (II-17, 29)	Диазолин, Диалин, Мебгидролина нафталин-1,5- дисульфонат
Мебгидролина нафталин-1,5-дисульфонат	**Мебгидролин**
Мебендазол (II-34)	Вермокс, Веро-Мебендазол, Вормин, Мебендазол
Мебендазол	**Мебендазол**
Мебикар	**Тетраметилтетраазобициклооктандион**
Мебикс	**Тетраметилтетраазобициклооктандион**
Мегаплекс	**Мегестрол**
Мегейс	**Мегестрол**
Мегестрол (II-56)	Мегаплекс, Мегейс, Мегестрола ацетат
Мегестрола ацетат	**Мегестрол**
Мегестрон	**Медроксипрогестерон**
Мегион	**Цефтриаксон**
Медазепам (II-52)	Мезепам, Рудотель

Невирапин (II-19)	Вирамун
Неграм	**Налидиксовая кислота**
Негрустин	**Зверобоя травы экстракт**
Недокромил натрия (II-25)	Тайлед минт
Неместран	**Гестринон**
Немоцид	**Пирантел**
Неогемодез	**Повидон/натрия хлорид/калия хлорид/кальция хлорид/магния хлорид/натрия гидрокарбонат**
Неодикумарин	**Этил бискумацетат**
Неодол	**Диклофенак**
Неомицин/полимиксин B/нистатин (II-18, 33, 55)	Полижинакс
Нео-Пенотран	**Метронидазол/миконазол**
Неотеопэк А	**Теофиллин**
Нетилмицин (II-17, 29, 30, 63, 64, 68, 69)	Нетромицин
Нетромицин	**Нетилмицин**
Неурол 0,25	**Алпразолам**
Неурол 1,0	**Алпразолам**
Низорал	**Кетоконазол**
Никавир	**Фосфазид**
Никардия	**Нифедипин**
Никардия СД ретард	**Нифедипин**
Нимегесик	**Нимесулид**
Нимесил	**Нимесулид**
Нимесулид (II-35, 38, 43, 44)	Апонил, Ауроним, Найз, Нимегесик, Нимесил, Нимика, Нимулид, Пролид, Флолид
Нимика	**Нимесулид**
Нимулид	**Нимесулид**
Нирмин	**Нитроглицерин**
Нистатин	**Нистатин**
Нистатин (II-17, 18, 34, 35, 40, 55, 57, 67)	Нистатин
Нистатин/нифурател (II-18, 55)	Макмирор комплекс
Нитразепам (II-20, 21)	Нитразепам, Нитросан, Радедорм 5, Эуноктин
Нитразепам	**Нитразепам**
Нитро	**Нитроглицерин**
Нитро Мак Ампулы	**Нитроглицерин**
Нитро Мак ретард	**Нитроглицерин**
Нитро Поль Инфуз	**Нитроглицерин**
Нитроглицерин (II-20)	Депонит 10, Минитран 10, Минитран 5, Нирмин, Нитро-тайм, Нитро, Нитро Мак Ампулы, Нитро Мак ретард, Нитро Поль Инфуз, Нитроглицерин, Нитрогранулонг, Нитроджект, Нитрокардин, Нитрокор, Нитролингвал аэрозоль, Нитроминт, Нитронг форте, Нитроперкутен ТТС, Нитроспрей-ICN, Перлинганит, Сустак-мите, Сустак мите, Сустак форте, Сустонит, Тринитролонг

Нитроглицерин	**Нитроглицерин**
Нитрогранулонг	**Нитроглицерин**
Нитроджект	**Нитроглицерин**
Нитрокардин	**Нитроглицерин**
Нитрокор	**Нитроглицерин**
Нитролингвал аэрозоль	**Нитроглицерин**
Нитроминт	**Нитроглицерин**
Нитронг форте	**Нитроглицерин**
Нитроперкутен ТТС	**Нитроглицерин**
Нитросан	**Нитразепам**
Нитроспрей-ICN	**Нитроглицерин**
Нитро-тайм	**Нитроглицерин**
Нитрофурал (II-17, 33)	Лифузоль, Фурапласт (с Перхлорвинилом), Фурацилин, Фурацилин-АКОС
Нитрофурантоин (II-29, 30)	Фурадонин
Нифегексал	**Нифедипин**
Нифедикап	**Нифедипин**
Нифедипин (II-31)	Адалат, Адалат СЛ, Веро-Нифедипин, Депин-Е, Кальцигард Ретард, Кордафен, Кордафлекс, Кордипин, Кордипин ХЛ, Кордипин ретард, Коринфар, Коринфар ретард, Никардия, Никардия СД ретард, Нифегексал, Нифедикап, Нифедипин, Нифедипин-МИК, Нифедипин-ратиофарм, Нифедипин-Фаркос, Нифедипин-ФПО, Нифекард ХЛ, Нифелат, Осмо-Адалат, Фенамон, Фенигидин
Нифедипин	**Нифедипин**
Нифедипин-МИК	**Нифедипин**
Нифедипин-ратиофарм	**Нифедипин**
Нифедипин-Фаркос	**Нифедипин**
Нифедипин-ФПО	**Нифедипин**
Нифекард ХЛ	**Нифедипин**
Нифелат	**Нифедипин**
Новиган	**Ибупрофен**
Новиган	**Ибупрофен/питофенон/фенпивериния бромид**
Новинет	**Этинилэстрадиол/дезогестрел**
Новитропан	**Оксибутинин**
Новоиманин	**Зверобоя травы экстракт**
Новокаин	**Прокаин**
Новокаин-АКОС	**Прокаин**
Новокаин-Синко	**Прокаин**
Новосеф	**Цефтриаксон**
Новотирал	**Левотироксин натрий/лиотиронин**
Ново-Триптин	**Амитриптилин**
Нолвадекс	**Тамоксифен**
Нон-овлон	**Этинилэстрадиол/норэтистерон**

Ноноксинол (КФО-А)	Ноноксинол, Патентекс Овал Н, Стерилин
Ноноксинол	**Ноноксинол**
Ноотобрил	**Пирацетам**
Ноотропил	**Пирацетам**
Нооцетам	**Пирацетам**
Норваск	**Амлодипин**
Норгестимат*	В РФ не зарегистрирован
Норгестрел**	Регистрация ТН в РФ аннулирована
НордиЛет	**Соматропин**
Нордитропин	**Соматропин**
Нордитропин пенсет 12	**Соматропин**
Нордитропин Симплекс	**Соматропин**
Норколут	**Норэтистерон**
Нормазе	**Лактулоза**
Нормодипин	**Амлодипин**
Норпролак	**Хинаголид**
Норэтистерон (II-53, 55, 57; КФО-А)	Норколут
Нош-Бра	**Дротаверин**
Но-шпа	**Дротаверин**
Но-шпа форте	**Дротаверин**
Нурофен	**Ибупрофен**
Нурофен для детей	**Ибупрофен**
Нурофен плюс	**Ибупрофен**
Нурофен Стопколд	**Ибупрофен**
Нурофен УльтраКап	**Ибупрофен**
Нью-аспер	**Ацетилсалициловая кислота**
НЮ-силз 75 кардио-аспирин	**Ацетилсалициловая кислота**
Обзидан	**Пропранолол**
Овестин	**Эстриол**
Оксалиплатин (II-56)	Элоксатин
Оксамп	**Ампициллин/оксациллин**
Оксамп натрий	**Ампициллин/оксациллин**
Оксампицин	**Ампициллин/оксациллин**
Оксамсар	**Ампициллин/оксациллин**
Оксафенамид	**Осалмид**
Оксациллин (II-17, 23, 26, 31, 34)	Оксациллин, Оксациллин-АКОС, Оксациллин-ТАТ, Оксациллин-Ферейн, Оксациллина натриевая соль
Оксациллин	**Оксациллин**
Оксациллина натриевая соль	**Оксациллин**
Оксациллин-АКОС	**Оксациллин**
Оксациллин-ТАТ	**Оксациллин**
Оксациллин-Ферейн	**Оксациллин**
Оксибутинин (II-54)	Дриптан, Новитропан
Оксидевит	**Альфакальцидол**

Офлоксацин-ФПО	**Офлоксацин**
Офлоксин 200	**Офлоксацин**
Офломак	**Офлоксацин**
Офрамакс	**Цефтриаксон**
Офтан Дексаметазон	**Дексаметазон**
Паклитакс	**Паклитаксел**
Паклитаксел (II-56)	Абитаксел, Интаксел, Митотакс, Паклитакс, Паклитаксел, Паклитаксел-ЛЭНС, Паклитаксел-Эбеве, Паксен, Таксол
Паклитаксел	**Паклитаксел**
Паклитаксел-ЛЭНС	**Паклитаксел**
Паклитаксел-Эбеве	**Паклитаксел**
Паксен	**Паклитаксел**
Паксил	**Пароксетин**
Палин	**Пипемидовая кислота**
Палмагель	**Алгедрат/магния гидроксид**
Пальмы ползучей плодов экстракт (II-42)	Пермиксон, Простагут моно, Простамол Уно, Простаплант, Серпенс
Памба	**Аминометилбензойная кислота**
Памидроновая кислота (I-11)	Аредиа
Панаксел	**Женьшень**
Панзим форте	**Панкреатин**
Панзинорм форте-Н	**Панкреатин**
Панимун Биорал	**Циклоспорин**
Панклав	**Амоксициллин/клавуланат**
Панкреазим	**Панкреатин**
Панкреатин (II-23, 34)	Вестал, Креон, Мезим форте, Панзим форте, Панзинорм форте-Н, Панкреазим, Панкреатин, Панкреатин-ICN, Панкренорм, Панцитрат, Пензитал
Панкреатин	**Панкреатин**
Панкреатин/желчи компоненты/гемицеллюлаза (II-23, 34)	Дигестал, Дигестал форте, Ипентал, Ферестал, Фестал Форте, Энзим, Энзистал
Панкреатин/папаин/бромелаин/трипсин/химотрипсин/амилаза/липаза/рутозид (II-18, 21, 33, 35, 44, 55, 57)	Вобэнзим
Панкреатин-ICN	**Панкреатин**
Панкренорм	**Панкреатин**
Панцитрат	**Панкреатин**
Папаверин (II-12, 13, 20, 21, 23, 31, 33)	Папаверин, Папаверин-АКОС, Папаверина гидрохлорид, Папаверина гидрохлорид МС
Папаверин	**Папаверин**
Папаверина гидрохлорид	**Папаверин**
Папаверина гидрохлорид МС	**Папаверин**
Папаверин-АКОС	**Папаверин**
Параплатин	**Карбоплатин**
Паркон	**Водорода пероксид**

40 - 1702

Пиламин	**Пипемидовая кислота**
Пимафуцин	**Натамицин**
Пимидель	**Пипемидовая кислота**
Пиона настойка (II-20, 21)	Настойка пиона
Пипегал	**Пипемидовая кислота**
Пипелин	**Пипемидовая кислота**
Пипем	**Пипемидовая кислота**
Пипемидовая кислота (II-29, 30)	Веро-Пипемидин, Палин, Пиламин, Пимидель, Пипегал, Пипелин, Пипем, Пипемидовая кислота, Уропимид
Пипемидовая кислота	**Пипемидовая кислота**
Пиперациллин (II-63)	Пициллин
Пиперациллин/тазобактам (II-17, 20, 26)	Тазоцин
Пипользин	**Прометазин**
Пипольфен	**Прометазин**
Пипофезин (II-58)	Азафен
Пиразидол	**Пирлиндол**
Пирамем	**Пирацетам**
Пирантел (II-34)	Гельминтокс, Немоцид, Пирантел
Пирантел	**Пирантел**
Пиратропил	**Пирацетам**
Пирацетам (II-36, 37, 38, 39, 40, 54)	Луцетам, Мемотропил, Ноотобрил, Ноотропил, Нооцетам, Пирамем, Пиратропил, Пирацетам, Пирацетам-АКОС, Пирацетам-Н.С., Пирацетам-Ратиофарм, Пирацетам-Рихтер, Пирацетам-Русфар, Пирацетам МС, Церебрил
Пирацетам	**Пирацетам**
Пирацетам МС	**Пирацетам**
Пирацетам-АКОС	**Пирацетам**
Пирацетам-Н.С.	**Пирацетам**
Пирацетам-Ратиофарм	**Пирацетам**
Пирацетам-Рихтер	**Пирацетам**
Пирацетам-Русфар	**Пирацетам**
Пиридоксаль фосфат (II-21, 57)	Пиридоксальфосфат
Пиридоксальфосфат	**Пиридоксаль фосфат**
Пиридоксин (II-20, 33, 36, 37; КФО-Б)	Пиридоксин, Пиридоксин-Н.С., Пиридоксина гидрохлорид, Пиридоксина гидрохлорид (Витамин B6), Пиридоксина гидрохлорид-Н.С.
Пиридоксин	**Пиридоксин**
Пиридоксина гидрохлорид	**Пиридоксин**
Пиридоксина гидрохлорид (Витамин B6)	**Пиридоксин**
Пиридоксина гидрохлорид-Н.С.	**Пиридоксин**
Пиридоксин-Н.С.	**Пиридоксин**
Пирлиндол (II-58)	Пиразидол, Пирлиндола гидрохлорид
Пирлиндола гидрохлорид	**Пирлиндол**
Пирокс	**Пироксикам**

Пироксикам (II-53)	Веро-Пироксикам, Пирокс, Пироксикам, Пироксикам 10 Лечива, Пироксикам 20 Лечива, Пироксикам Йенафарм, Пироксикам Штада, Пироксикам-Акри, Пироксикам-ратиофарм, Пироксикам-Тева, Пироксифер, Ревмадор, Фелдорал СЕДИКО, Финалгель, Хотемин, Эразон
Пироксикам	**Пироксикам**
Пироксикам 10 Лечива	**Пироксикам**
Пироксикам 20 Лечива	**Пироксикам**
Пироксикам Йенафарм	**Пироксикам**
Пироксикам Штада	**Пироксикам**
Пироксикам-Акри	**Пироксикам**
Пироксикам-ратиофарм	**Пироксикам**
Пироксикам-Тева	**Пироксикам**
Пироксифер	**Пироксикам**
Пициллин	**Пиперациллин**
Плазбумин 20	**Альбумин**
Платамин	**Цисплатин**
Платидиам	**Цисплатин**
Платин	**Цисплатин**
Платинол	**Цисплатин**
Пленалгин	**Метамизол натрий/питофенон/фенпивериния бромид**
Плеостат	**Этидронат натрия**
Пливасепт	**Хлоргексидин**
Пливасепт П	**Хлоргексидин**
Пливит С	**Аскорбиновая кислота**
Повидон (II-20)	Поливинилпирролидон, Энтеродез, Энтеросорб
Повидон-йод (II-55)	Аквазан, Бетадин, Вокадин, Йодовидон, Йодоксид, Йодофлекс, Октасепт, ПВП-Йод, Повидон-йод
Повидон-йод	**Повидон-йод**
Повидон/натрия хлорид/калия хлорид/кальция хлорид/магния хлорид/натрия гидрокарбонат (II-17, 29)	Белвидон, Гемодез, Гемодез-Н-Сендересис, Гемодез-Н-Синко, Гемодез-Н, Гемодез-Сендересис, Гемосан, Красгемодез, Красгемодез 8000, Неогемодез
Подофиллин	**Подофиллотоксин/α и β-пелтатины**
Подофиллотоксин (II-55)	Вартек, Кондилин
Подофиллотоксин/α и β-пелтатины (II-55)	Подофиллин
Поливинилпирролидон	**Повидон**
Поливитаминные комплексы (II-17, 20, 21, 33, КФО-Б)	Компливит «Мама», Элевит Пронаталь
Полижинакс	**Неомицин/полимиксин В/нистатин**
Полимиксин В (II-63)	Полимиксина В сульфат
Полимиксина В сульфат	**Полимиксин В**
Полиоксидоний (II-57)	Полиоксидоний
Полиоксидоний	**Полиоксидоний**
Полькортолон	**Триамцинолон**

Ранитидин Седико	**Ранитидин**
Ранитидина гидрохлорид	**Ранитидин**
Ранитидин-АКОС	**Ранитидин**
Ранитидин-Акри	**Ранитидин**
Ранитин	**Ранитидин**
Ранклав	**Амоксициллин/клавуланат**
Раноксил	**Амоксициллин**
Рантак	**Ранитидин**
Раптен рапид	**Диклофенак**
Раствор Рингера—Локка	**Изотонический р-р натрия хлорида/кальция хлорида/однозамещенного карбоната натрия/глюкозы**
Растоцин	**Доксорубицин**
Реальдирон	**Интерферон альфа-2b**
Ревайтл Гинко	**Гинкго двулопастного листьев экстракт**
Ревалгин	**Метамизол натрий/питофенон/фенпивериния бромид**
Ревмавек	**Диклофенак**
Ревмадор	**Пироксикам**
Реглан	**Метоклопрамид**
Регулон	**Этинилэстрадиол/дезогестрел**
Резерпин (II-20)	Резерпин
Резерпин	**Резерпин**
Рекомбинантный ЛГ (I-6)	Люверис
Рекомбинантный человеческий инсулин	**Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)**
Рексетин	**Пароксетин**
Реланиум	**Диазепам**
Релиум	**Диазепам**
Реналган	**Метамизол натрий/питофенон/фенпивериния бромид**
Ренни	**Кальция карбонат/магния карбонат**
Реомакродекс	**Декстран, средняя молекулярная масса 30 000—40 000**
Реополиглюкин	**Декстран, средняя молекулярная масса 30 000—40 000**
Ретаболил	**Нандролон**
Ретарпен 1,2	**Бензатин бензилпенициллин**
Ретарпен 2,4	**Бензатин бензилпенициллин**
Ретинокапс	**Ретинол**
Ретинокапс А	**Ретинол**
Ретинол (II-39, 69; КФО-Б)	Видестим, Витамин А ацетат, Витамин А пальмитат, Ретинокапс, Ретинокапс А, Ретинола ацетат (Витамин А), Ретинола ацетат-Русфар, Ретинола пальмитат (Витамин А)
Ретинола ацетат (Витамин А)	**Ретинол**
Ретинола ацетат-Русфар	**Ретинол**

Спазмалгон	**Метамизол натрий/питофенон/ фенпивериния бромид**
Спазмалин	**Метамизол натрий/питофенон/ фенпивериния бромид**
Спазмекс	**Троспия хлорид**
Спазмоанальган	**Метамизол натрий/питофенон/ фенпивериния бромид**
Спазмогард	**Метамизол натрий/питофенон/ фенпивериния бромид**
Спазмол	**Дротаверин**
Спазоверин	**Дротаверин**
Спаковин	**Дротаверин**
Спарфлоксацин (II-18, 55)	Спарфло
Спарфло	**Спарфлоксацин**
Спектиномицин (II-18)	Кирин, Тробицин
Спирамицин (II-18, 26, 35)	Ровамицин
Спиронолактон (II-36, 37, 42, 52, 62, 69)	Альдактон, Веро-Спиронолактон, Верошпилактон, Верошпирон, Спиронолактон
Спиронолактон	**Спиронолактон**
Спленин	**ЛС, полученное из селезенки крупного рогатого скота**
Спофиллин ретард 100	**Теофиллин**
Спофиллин ретард 250	**Теофиллин**
Стабизол ГЭК	**Гидроксиэтилкрахмал**
Стадаглицин	**Кромоглициевая кислота**
Стамло	**Амлодипин**
Стандациллин	**Ампициллин**
Стерилин	**Ноноксинол**
Стеринеб Саламол	**Сальбутамол**
Стерицеф	**Цефтриаксон**
Стимулотон	**Сертралин**
Стрепфен	**Флурбипрофен**
Стугезин	**Циннаризин**
Стугерон	**Циннаризин**
Субрестин	**Хлоропирамин**
Сулациллин	**Ампициллин/сульбактам**
Сулиндак**	Регистрация ТН в РФ аннулирована
Сульбацин	**Ампициллин/сульбактам**
Сульперазон	**Цефоперазон/сульбактам**
Сульперацеф	**Цефоперазон/сульбактам**
Сультасин	**Ампициллин/сульбактам**
Сумазид	**Азитромицин**
Сумамед	**Азитромицин**
Сумамед форте	**Азитромицин**
Сумамецин	**Азитромицин**

Тексамен	**Теноксикам**
Телфаст	**Фексофенадин**
Теноксикам (II-53)	Тексамен
Тенолол	**Атенолол**
Теноретик	**Атенолол**
Тенорик	**Атенолол**
Тенормин	**Атенолол**
Теобиолонг	**Теофиллин**
Теодибаверин	**Бендазол/папаверин/теобромин**
Теопэк	**Теофиллин**
Теостат	**Теофиллин**
Теотард	**Теофиллин**
Теофиллин (II-25)	Неотеопэк А, Спофиллин ретард 100, Спофиллин ретард 250, Теобиолонг, Теопэк, Теостат, Теотард, Теофиллин, Теофиллин-Н.С.
Теофиллин	**Теофиллин**
Теофиллин-Н.С.	**Теофиллин**
Теофиллин-Этилендиамин	**Аминофиллин**
Теразозин (II-54)	Корнам, Сетегис, Теразозин, Хайтрин
Теразозин	**Теразозин**
Терапин	**Ацетилсалициловая кислота**
Тербуталин	Регистрация ТН в РФ аннулирована
Тержинан	**Тернидазол/неомицин/нистатин/преднизолон**
Тернидазол/неомицин/нистатин/преднизолон (II-18, 33, 55)	Тержинан
Терцеф	**Цефтриаксон**
Тетраметилтетраазобициклооктандион (II-52)	Мебикар, Мебикс
Тетрациклин (II-55)	Имекс, Тетрациклин, Тетрациклин-АКОС, Тетрациклина гидрохлорид
Тетрациклин	**Тетрациклин**
Тетрациклина гидрохлорид	**Тетрациклин**
Тетрациклин-АКОС	**Тетрациклин**
Тиамазол (II-24)	Мерказолил, Метизол, Тиамазол, Тиамазол-Филофарм, Тирозол
Тиамазол	**Тиамазол**
Тиамазол-Филофарм	**Тиамазол**
Тиамин (II-13, 20, 36, 37; КФО-Б)	Тиамина бромид (витамин В1), Тиамина гидрохлорид, Тиамина хлорид-рулин, Тиамина хлорид-УВИ, Тиамина хлорид (витамин В1)
Тиамина бромид (витамин В1)	**Тиамин**
Тиамина гидрохлорид	**Тиамин**
Тиамина хлорид (витамин В1)	**Тиамин**
Тиамина хлорид-рулин	**Тиамин**
Тиамина хлорид-УВИ	**Тиамин**
Тианептин (II-52, 54)	Коаксил

Топотекан (II-56)	Гикамтин
Торекан	**Тиэтилперазин**
Торемифен (I-3)	Фарестон
Торин	**Сертралин**
Тороцеф	**Цефтриаксон**
Тотацеф	**Цефазолин**
Тотема	**Железа глюконат/меди глюконат/марганца глюконат**
Травоген	**Изоконазол**
Транексамовая кислота (II-16, 20, 33, 40, 49)	Цикло-Ф
Транзипег	**Макрогол**
Трасилол 500 000	**Апротинин**
Тренпентал	**Пентоксифиллин**
Трентал	**Пентоксифиллин**
Трентал 400	**Пентоксифиллин**
Триаклим	**Эстрадиол/норэтистерон**
Триакорт	**Триамцинолон**
Триаксон	**Цефтриаксон**
Триам-Ко	**Гидрохлоротиазид/триамтерен**
Триампур композитум	**Гидрохлоротиазид/триамтерен**
Триамтезид	**Гидрохлоротиазид/триамтерен**
Триамтел	**Гидрохлоротиазид/триамтерен**
Триамцинолон (II-34)	Берликорт, Кеналог, Кеналог 40, Назакорт, Полькортолон, Триакорт, Триамцинолон-ФПО, Триамцинолон, Триамцинолона ацетонид, Фтодерм, Фторокорт
Триамцинолон	**Триамцинолон**
Триамцинолона ацетонид	**Триамцинолон**
Триамцинолон-ФПО	**Триамцинолон**
Триган	**Метамизол натрий/питофенон/фенпивериния бромид**
Тризистон	**Этинилэстрадиол/левоноргестрел**
Трийодризорцин (II-18)	Риодоксол, Трийодрезорцин
Трийодрезорцин	**Трийодризорцин**
Триквилар	**Этинилэстрадиол/левоноргестрел**
Триксилем	**Метотрексат**
Тримеперидин (II-12, 13)	Промедол
Три-Мерси	**Этинилэстрадиол/дезогестрел**
Тринитролонг	**Нитроглицерин**
Трипторелин (I-4; II-41, 44, 46, 49, 50, 52, 53, 55, 57)	Декапептил, Декапептил депо, Диферелин
Три-регол	**Этинилэстрадиол/левоноргестрел**
Три-регол 21+7	**Этинилэстрадиол/левоноргестрел**
Трисеквенс	**Эстрадиол/норэтистерон**
Трихазол	**Метронидазол**
Трихлоруксусная кислота*	В РФ не зарегистрирован
Трихоброл	**Метронидазол**

Фелоран	**Диклофенак**
Фемоден	**Этинилэстрадиол/гестоден**
Фемостон 1/5	**Эстрадиол/дидрогестерон**
Феназепам	**Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин**
Феназепам-Рос	**Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин**
Фенамон	**Нифедипин**
Фенигидин	**Нифедипин**
Фенилбутазон (II-53)	Бутадион
Фенилэфрин (II-20)	Ирифрин, Мезатон
Фенитоин (II-36, 37, 38, 40, 42, 57, 61)	Дифенин
Фенкарол	**Хифенадин**
Фенобарбитал (II-60, 61)	Фенобарбитал, Фенобарбитал (Люминал)
Фенобарбитал	**Фенобарбитал**
Фенобарбитал (Люминал)	**Фенобарбитал**
Феноболин	**Нандролон**
Фенопрофен**	Регистрация ТН в РФ аннулирована
Фенотерол (I-10; II-12, 13, 16, 21, 25, 33)	Беротек, Беротек Н, Партусистен, Фенотерол
Фенотерол	**Фенотерол**
Фервекс от кашля	**Амброксол**
Ферезол	**Карболовая кислота/трикрезол**
Ферестал	**Панкреатин/желчи компоненты/гемицеллюлаза**
Ферлатум	**Железа протеин сукцинилат**
Ферретаб комп	**Железа фумарат/фолиевая кислота**
Ферроградумет	**Железа сульфат**
Ферроплекс	**Железа сульфат/аскорбиновая кислота**
Ферро-Фольгамма	**Железа сульфат/фолиевая кислота/цианокобаламин/аскорбиновая кислота**
Феррум Лек	**Железа (III) гидроксид полимальтозат**
Фестал Форте	**Панкреатин/желчи компоненты/гемицеллюлаза**
Фивофлу	**Фторурацил**
Финалгель	**Пироксикам**
Финаст	**Финастерид**
Финастерид (II-42)	Альфинал, Веро-Финастерид, Проскар, Простерид, Финаст
Финзепин	**Карбамазепин**
Финлепсин	**Карбамазепин**
Финлепсин ретард	**Карбамазепин**
Финоптин	**Верапамил**
Фитозид	**Этопозид**
Флагил	**Метронидазол**
Фламерил	**Диклофенак**
Фламерил К	**Диклофенак**
Фламерил Ретард	**Диклофенак**

Форкан	**Флуконазол**
Форлакс	**Макрогол**
Формотерол (II-25)	Оксис Турбухалер, Форадил
Фортадин	**Цефтазидим**
Фортазим	**Цефтазидим**
Фортоферин	**Цефтазидим**
Фортранс	**Макрогол**
Фортум	**Цефтазидим**
Фосамакс	**Алендронат натрия**
Фосфазид (II-19)	Никавир
Фосфалюгель	**Алюминия фосфат**
Фосфенитоин*	В РФ не зарегистрирован
Фосфолипиды эссенциальные (II-20, 21, 57)	Бренциале форте, Эссенциале Н, Эссенциале форте Н
Фосфомицин (II-29)	Монурал, Урофосфабол, Фосфомицин натрия
Фосфомицин натрия	**Фосфомицин**
Фрагмин	**Далтепарин натрий**
Фраксипарин	**Надропарин кальций**
Фраксипарин Форте	**Надропарин кальций**
Фрамекс	**Флуоксетин**
Фромилид	**Кларитромицин**
Фтодерм	**Триамцинолон**
Фторлак	**Натрия фторид**
Фторокорт	**Триамцинолон**
Фторотан	**Галотан**
Фторурацил (II-55, 56)	5-Фторурацил-Эбеве, 5-Фторурацил, Фивофлу, Флурокс, Фторурацил, Фторурацил-Дарница, Фторурацил-ЛЭНС, Фторурацил-Тева
Фторурацил	**Фторурацил**
Фторурацил-Дарница	**Фторурацил**
Фторурацил-ЛЭНС	**Фторурацил**
Фторурацил-Тева	**Фторурацил**
Фузидиевая кислота	**Фузидовая кислота**
Фузидин	**Фузидовая кислота**
Фузидин-натрий	**Фузидовая кислота**
Фузидовая кислота (II-17)	Диэтаноламина фузидат, Фузидиевая кислота, Фузидин, Фузидин-натрий, Фуцидин, Фуциталмик
Фунгизон	**Амфотерицин В**
Фунголон	**Флуконазол**
Фурадонин	**Нитрофурантоин**
Фуразолидон (II-29, 30)	Фуразолидон
Фуразолидон	**Фуразолидон**
Фурапласт (с Перхлорвинилом),	**Нитрофурал**
Фурацилин	**Нитрофурал**

Хлоргексидин (II-18, 33, 34, 55)	Амидент, Асептинол С, Ахдез 3000, Гексикон, Дез-яхонт, Дезин 0,2, Дезин 0,5, Дезихэнд, Пливасепт, Пливасепт П, Сенсисепт, Хлоргексидин, Хлоргексидин биглюконат
Хлоргексидин	**Хлоргексидин**
Хлоргексидин биглюконат	**Хлоргексидин**
Хлоргексидин/лидокаин (II-34)	Инстиллагель, Катеджель с лидокаином
Хлормадинон*	В РФ не зарегистрирован
Хлоропирамин (II-17, 29, 34, 35)	Субрестин, Супрамин, Супрастин
Хлорхинальдол/метронидазол (II-33)	Гиналгин
Холекальциферокапс	**Колекальциферол**
Холоксан	**Ифосфамид**
Холос	**Шиповника плодов экстракт**
Холосас	**Шиповника плодов экстракт**
Хорагон	**Гонадотропин хорионический**
Хотемин	**Пироксикам**
Хофитол	**Артишока листьев экстракт**
Хумаглобин	**Иммуноглобулин человека нормальный**
Хуматроп	**Соматропин**
Хумодар К25	**Инсулин двухфазный (человеческий полусинтетический)**
Хумулин М3	**Инсулин двухфазный (человеческий полусинтетический)**
Хумулин НПХ	**Инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный)**
Хумулин Регуляр	**Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)**
Цебион	**Аскорбиновая кислота**
Цезолин	**Цефазолин**
Цепрова	**Ципрофлоксацин**
Церебрил	**Пирацетам**
Церуглан	**Метоклопрамид**
Церукал	**Метоклопрамид**
Церулан	**Метоклопрамид**
Цетрореликс (I-5; II-57)	Цетротид
Цетротид	**Цетрореликс**
Цефабол	**Цефотаксим**
Цефазолин (II-14, 15, 16, 17, 26, 31, 33, 55, 57, 68, 69)	Золин, Золфин, Интразолин, Ифизол, Кефзол, Лизолин, Нацеф, Оризолин, Рефлин, Тотацеф, Цезолин, Цефазолин, Цефазолин-АКОС, Цефазолин «Биохеми», Цефазолин Ватхэм, Цефазолин-КМП, Цефазолин-Тева, Цефазолин натрия, Цефазолина натриевая соль, Цефамезин, Цефезол
Цефазолин	**Цефазолин**
Цефазолин «Биохеми»	**Цефазолин**
Цефазолин Ватхэм	**Цефазолин**

Цефтриаксон (II-17, 18, 20, 26, 29, 30, 31, 35, 40, 55, 63, 69)	Азаран, Биотраксон, Ифицеф, Лендацин, Лифаксон, Лораксон, Мегион, Медаксон, Новосеф, Офрамакс, Протекх, Роцеферин, Роцефин, Стерицеф, Терцеф, Тороцеф, Триаксон, Троксон, Цефаксон, Цефатрин, Цефограм, Цефсон, Цефтриабол, Цефтриаксон, Цефтриаксон-АКОС, Цефтриаксон-КМП, Цефтриаксон-ПНИТИА, Цефтриаксон натрия, Цефтриаксона натриевая соль, Цефтрифин
Цефтриаксон	**Цефтриаксон**
Цефтриаксон натрия	**Цефтриаксон**
Цефтриаксона натриевая соль	**Цефтриаксон**
Цефтриаксон-АКОС	**Цефтриаксон**
Цефтриаксон-КМП	**Цефтриаксон**
Цефтриаксон-ПНИТИА	**Цефтриаксон**
Цефтрифин	**Цефтриаксон**
Цефуксим	**Цефуроксим**
Цефурабол	**Цефуроксим**
Цефуроксим (II-17, 26, 29, 30, 57)	Аксетин, Зинацеф, Зиннат, Кетоцеф, Проксим, Суперо, Цефуксим, Цефурабол, Цефуроксим натрия, Цефуроксима натриевая соль
Цефуроксим натрия	**Цефуроксим**
Цефуроксима натриевая соль	**Цефуроксим**
Цианокобаламин (II-15, 16, 20, 21, 31; КФО-Б)	Цианокобаламин (Витамин B12)
Цианокобаламин (Витамин B12)	**Цианокобаламин**
Цибутол циклокапс	**Сальбутамол**
Цикло 3	**Экстракт иглицы с 22% содержанием гетерозидов/гесперидин метил халькон/аскорбиновая кислота**
Цикло-3 форт	**Экстракт иглицы с 22% содержанием гетерозидов/гесперидин метил халькон/аскорбиновая кислота**
Цикловир	**Ацикловир**
Цикловирал Седико	**Ацикловир**
Циклопирокс (II-55)	Батрафен, Дафнеджин
Циклоплатин	**Карбоплатин**
Циклопрен	**Циклоспорин**
Цикло-прогинова	**Эстрадиол/норгестрел**
Циклоспорин (II-31)	Веро-Циклоспорин, Имуспорин, Консупрен, Панимун Биорал, Р-Иммун, Сандиммун, Сандиммун Неорал, Циклопрен, Циклоспорин, Циклоспорин Гексал, Экорал
Циклоспорин	**Циклоспорин**
Циклоспорин Гексал	**Циклоспорин**
Циклотал	**Медроксипрогестерон**
Цикло-Ф	**Транексамовая кислота**
Циклоферон	**Метилглюкамина акридонацетат**

Эпирубицин (II-56)	Веро-Эпирубицин, Фарморубицин, Фарморубицин быстрорастворимый, Эпилем, Эпирубицин-Эбеве, Эпирубицина гидрохлорид
Эпирубицина гидрохлорид	**Эпирубицин**
Эпирубицин-Эбеве	**Эпирубицин**
Эпокрин	**Эпоитин альфа**
Эпоэтин альфа (II-22, 31)	Рэпоэтин-СП-стандартный образец, Рэпоэтин-СП, Эпокрин, Эпрекс, Эритропоэтин человека рекомбинантный, Эритростим
Эпрекс	**Эпоитин альфа**
Эразон	**Пироксикам**
Эргометрин (I-9)	Эргометрина малеат
Эргометрина малеат	**Эргометрин**
Эремфат	**Рифампицин**
Эремфат 600	**Рифампицин**
Эритромицин (II-17, 18, 35, 55)	Эомицин, Эритромицин, Эритромицин-АКОС, Эритромицин-Тева, Эритромицина фосфат, Эрифлюид
Эритромицин	**Эритромицин**
Эритромицина фосфат	**Эритромицин**
Эритромицин-АКОС	**Эритромицин**
Эритромицин-Тева	**Эритромицин**
Эритропоэтин человека рекомбинантный	**Эпоитин альфа**
Эритростим	**Эпоитин альфа**
Эрифлюид	**Эритромицин**
Эролин	**Лоратадин**
Эскапел	**Левоноргестрел**
Эскузан 20	**Эсцин**
Эспа-Липон	**Тиоктовая кислота**
Эссенциале Н	**Фосфолипиды эссенциальные**
Эссенциале форте Н	**Фосфолипиды эссенциальные**
Эстрадиол (I-1; II-12, 33, 36, 39, 40, 45, 48, 50, 51, 52, 57)	Дивигель, Климара, Октодиол, Прогинова, Эстрадиола дипропионат, Эстримакс, Эстрожель, Эстрофем
Эстрадиол/дидрогестерон (I-1, 2; II-36, 39, 48, 51, 57)	Фемостон 1/5
Эстрадиол/диеногест (I-1, 2; II-48)	Климодиен
Эстрадиол/дроспиренон (I-1, 2)	Анжелик
Эстрадиол/левоноргестрел (I-1, 2; II-36, 39, 40, 45, 48, 51)	Климонорм
Эстрадиол/медроксипрогестерон (II-39, 40, 45, 48, 51, 57; КФО-А)	Дивина, Дивисек, Дивитрен, Индивина
Эстрадиол/норгестрел (II-50, 57)	Цикло-прогинова
Эстрадиол/норэтистерон (I-1, 2; II-39, 48, 51; КФО-А)	Активель, Клиане, Клиогест, Паузогест, Триаклим, Трисеквенс
Эстрадиол/прастерон**	Регистрация ТН в РФ аннулирована
Эстрадиол/ципротерон (I-1, 2; II-36, 39, 40, 45, 48, 51)	Климен

Указатель таблиц

РАЗДЕЛ I

РАЗДЕЛ II

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

Указатель рисунков

РАЗДЕЛ II

Указатель реферативных обзоров

Р А Ц И О Н А Л Ь Н А Я   Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

С Е Р И Я   Р У К О В О Д С Т В   Д Л Я   П Р А К Т И К У Ю Щ И Х   В Р А Ч Е Й

Том IX

Научное издание

Кулаков Владимир Иванович
Серов Владимир Николаевич
Абакарова Патимат Рапировна
Антонов Альберт Григорьевич и др.

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



Тираж сертифицирован Национальной тиражной службой

Сдано в набор 17.03.05. Подписано в печать 20.09.05.
Бумага офсетная. Формат 70x100/16. Гарнитура «JournalC». Печать офсетная.
Усл.-печ. л. 93,6. Уч.-изд. л. 102,7. Тираж 10 000 экз. (1-й завод — 7000 экз.). Заказ 1702

ЗАО «Издательство «Литтерра». 117420, Москва, ул. Профсоюзная, д. 57, http://www.litterra.ru
Отпечатано в ОАО «Типография «Новости», 105005, Москва, ул. Фридриха Энгельса, 46





КУЛАКОВ
Владимир
Иванович
д.м.н., профессор,
академик РАМН,
директор Научного центра
акушерства, гинекологии
и перинатологии РАМН,
вице-президент РАМН,
президент Российского
общества акушеров-гинекологов



СЕРОВ
Владимир
Николаевич
д.м.н., профессор,
академик РАМН,
зам. директора Научного
центра акушерства,
гинекологии и перинатологии РАМН, вице-президент
Российского общества
акушеров-гинекологов

Целью руководства «Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии» является формирование у врачей правильных подходов к использованию на практике наиболее эффективных и безопасных препаратов.

В книге сосредоточены рекомендации по рациональной фармакотерапии наиболее распространенных гинекологических заболеваний, эндокринных нарушений, возникающих в процессе становления и угасания репродуктивной функции, бесплодного брака, эндокринного бесплодия; представлены современные методы контрацепции в зависимости от возраста и репродуктивного поведения; подробно описана подготовка супружеской пары к экстракорпоральному оплодотворению, стимуляции суперовуляции; с современных позиций освещены методы лечения инфекций, передаваемых половым путем; детально изложена терапия патологии климактерического и менопаузального периодов.

Особое внимание привлекает лекарственная терапия женщин во время беременности и новорожденных. Фармакотерапия во время беременности показана с позиций доказательной медицины, учтены международные рекомендации по классам лекарственных средств, используемых у беременных.



РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

